

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

FUNCION SEROTONINERGICA Y DIMENSIONES DE LA
PERSONALIDAD

Olga Borrego Hernando

Madrid , 1993



DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRIA Y PSICOLOGIA MEDICA
FACULTAD DE MEDICINA
(UNIVERSIDAD COMPLUTENSE)

CIUDAD UNIVERSITARIA
TELEF. 394 14 97
FAX. 394 15 06
28040 MADRID

ALFREDO CALCEDO ORDOÑEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
Y PSICOLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID

C E R T I F I C A: que el trabajo de investigación "Función Sero
toninérgica y Dimensiones de la Personalidad"
realizado por D^a Olga Borrego Hernando, bajo
la dirección de los Profs. J.A.Cabranes y J.L.
Ayuso, reúne las condiciones necesarias para
ser presentado y optar al Grado de Doctor.

Madrid, veinticinco de Mayo de mil novecientos
noventa y tres.





DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRIA Y PSICOLOGIA MEDICA
FACULTAD DE MEDICINA
(UNIVERSIDAD COMPLUTENSE)

CIUDAD UNIVERSITARIA
TELEF. 394 14 97
FAX: 394 15 06
28040 MADRID

JOSE ANTONIO CABRANES DÍAZ, PROFESOR ASOCIADO Y JOSE LUIS AYUSO
GUTIERREZ, PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA -
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

C E R T I F I C A N: que el trabajo de investigación "Función -
Serotoninérgica y Dimensiones de la Perso-
nalidad", realizado por D^a Olga Borrego Her-
nando bajo nuestra dirección, reúne los re-
quisitos de originalidad y rigor metodológi-
co y puede considerarse apto para su presen-
tación y optar al Grado de Doctor.

Madrid, veinticinco de Mayo de mil novecien-
tos noventa y tres.



J. D. Cabranes
J. L. Ayuso

A mi familia , especialmente a mi
pequeño hijo Amador Alfonso .

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento en primer lugar al Prof. José Antonio Cabranes , director de esta Tesis Doctoral , gracias a cuya fé , dedicación , orientación , entusiasmo y apoyo , este trabajo ha sido llevado a cabo.

Al Prof. Jose Luis Ayuso Gutierrez , director de esta Tesis Doctoral , quien me ha permitido formarme en el rigor metodológico que debe caracterizar a los trabajos de investigación .

Al resto del equipo de investigación , especialmente a José Vicente Baeza y a Ana Barabash , por su colaboración en todas las fases del trabajo .

Al Dr. Jesús del Olmo Frías , Jefe del Servicio de Medicina Nuclear que ha facilitado la realización de las determinaciones hormonales en su Servicio .

Al personal de enfermería del Servicio de Medicina Nuclear, especialmente a Gloria Escudero y al personal de enfermería del Departamento de Psiquiatría del Hospital Clínico San Carlos de Madrid , especialmente a Nerea Zabala Rodriguez , Elisa Sanchez Gonzalez , Milagros Guijarro Cano , Paz Cuesta Ortega y Victoriano Cañamares Recuenco , por su generosa colaboración en las extracciones

sanguíneas .

A las técnicos del Laboratorio del Servicio de Medicina Nuclear Natividad Gómez , Concha Ochoa , Amelia Mayo y María Codeso por el análisis de las muestras sanguíneas .

Merecen una especial mención todos los sujetos que se prestaron a la investigación , movidos exclusivamente por su gran sentido de la amistad .

Este trabajo ha recibido subvenciones del Fondo de Investigación de la Seguridad Social (FISS) y de la Fundación Valgrande .

INDICE

| | |
|--|----------|
| 1 JUSTIFICACION DEL TRABAJO | 1 |
| 2 INTRODUCCION | |
| 2.1 ABORDAJE DIMENSIONAL EN EL ESTUDIO DE LA PERSONALIDAD | 6 |
| 2.2 LA SEROTONINA | |
| 2.2.1 INTRODUCCION | 11 |
| 2.2.2 HISTORIA DE LOS CONOCIMIENTOS CIENTIFICOS | 12 |
| 2.2.3 ANATOMIA DEL SISTEMA SEROTONINERGICO | 16 |
| 2.2.3.1 MORFOLOGIA DE LAS CELULAS SEROTONINERGICAS | 19 |
| 2.2.3.2 PROYECCIONES SEROTONINERGICAS ASCENDENTES | 20 |
| 2.2.3.3 PROYECCIONES SEROTONINERGICAS DESCENDENTES | 22 |
| 2.2.4 METABOLISMO SEROTONINERGICO | 24 |
| 2.2.5 ALMACENAMIENTO DE LA SEROTONINA | 29 |
| 2.2.6 RECAPTACION Y SITIOS DE UNION DE IMIPRAMINA | 31 |
| 2.2.7 CATABOLISMO | 35 |
| 2.2.8 LIBERACION | 36 |
| 2.2.9 RECEPTORES | |
| 2.2.9.1 INTRODUCCION | 36 |
| 2.2.9.2 ESTUDIOS DE BIOLOGIA MOLECULAR | 41 |
| 2.2.9.3 FAMILIA DE RECEPTORES 5-HT1 | 42 |
| 2.2.9.3.1 RECEPTORES 5-HT1A | 43 |
| 2.2.9.3.2 RECEPTORES 5-HT1B | 46 |
| 2.2.9.3.3 RECEPTORES 5-HT1D | 47 |
| 2.2.9.4 RECEPTORES 5-HT2 | 49 |
| 2.2.9.5 RECEPTORES 5-HT3 | 52 |

| | |
|---|-----|
| 2.2.9.6 SISTEMAS DE SEGUNDOS MENSAJEROS Y RECEPTORES | 57 |
| 2.2.9.7 FUNCIONES GENERALES DE LOS DISTINTOS TIPOS DE RECEPTORES | 60 |
| 2.2.9.8 UTILIDAD TERAPEUTICA DE AGENTES SELECTIVOS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE RECEPTORES SEROTONINERGICOS | 63 |
| 2.2.10 NEUROENDOCRINOLOGIA SEROTONINERGICA | 64 |
| 2.2.11 MARCADORES BIOLOGICOS SEROTONINERGICOS | 79 |
| 2.2.12 SEROTONINA Y PSICOPATOLOGIA | 84 |
| 2.2.12.1 SEROTONINA Y PERSONALIDAD | 85 |
| 2.2.12.2 SEROTONINA Y DEPRESION | 92 |
| 2.2.12.2.1 INTRODUCCION | |
| 2.2.12.2.2 EVIDENCIAS DE DISFUNCION SEROTONINERGICA EN LA DEPRESION | 101 |
| 2.2.12.2.3 TEST NEUROENDOCRINOLOGICOS EN LA DEPRESION | 105 |
| 2.2.12.3 SEROTONINA E IMPULSIVIDAD | 112 |
| 2.2.12.4 SEROTONINA Y TRANSTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO | 125 |
| 2.3 FLUOXETINA | |
| 2.3.1 INTRODUCCION | 130 |
| 2.3.2 ABSORCION | 133 |
| 2.3.3 DISTRIBUCION | 135 |
| 2.3.4 METABOLISMO | 136 |
| 2.3.5 ELIMINACION | 138 |
| 2.3.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS | 139 |
| 2.3.7 EFECTO EN LAS AMINAS BIOGENAS | 140 |
| 2.3.8 CONSECUENCIAS FISIOLOGICAS DE LA INHIBICION DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA | 143 |

| | |
|--|-------|
| 2.3.9 CAMBIOS NEUROENDOCRINOS | 148 |
| 2.3.10 EFECTOS EN EL COMPORTAMIENTO | 151 |
| 2.3.11 POTENCIACION DE LOS EFECTOS DEL 5-THP | 154 |
| 2.3.12 APLICACIONES TERAPEUTICAS | 154 |
| 3 METODOLOGIA | |
| 3.1 MUESTRA | 156 ✓ |
| 3.2 METODO | 159 |
| 3.2.1 TEST DE FLUOXETINA | 160 |
| 3.2.1.1 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO | |
| 3.2.1.2 CONSIDERACIONES METODOLOGICAS SOBRE LAS DETERMI- NACIONES HORMONALES DE CORTISOL Y PROLACTINA | 160 |
| 3.2.1.3 PROCEDIMIENTO | 161 |
| 3.2.1.3.1 TECNICA DE RADIOINMUNOANALISIS | 163 |
| 3.2.1.3.2 PROCEDIMIENTO DE ENSAYO PARA LA DETERMINACION DE CORTISOL | 164 |
| 3.2.1.3.3 PROCEDIMIENTO PARA EL ANALISIS CUANTITATIVO DE LA PROLACTINA EN MUESTRAS DE SUERO | 167 |
| 3.2.2 EVALUACION DE LA PERSONALIDAD | 170 |
| 3.2.2.1 CUESTIONARIO DE LA PERSONALIDAD 16PF | 171 |
| 3.2.2.1.1 JUSTIFICACION ESTADISTICA | 174 |
| 3.2.2.1.2 INTERPRETACION DE LOS FACTORES | 176 |
| 3.2.2.2 CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD EPI DE EYSENCK | 186 |
| 3.2.2.2.1 DESCRIPCION DE LOS FACTORES BIPOLARES | 189 |
| 3.2.2.2.2 ESCALA DE SINCERIDAD | 193 |
| 3.2.2.2.3 JUSTIFICACION ESTADISTICA | 193 |
| 3.2.2.2.4 NORMAS INTERPRETATIVAS | 196 |

| | |
|---|-----|
| 3.2.2.3 ESCALA DE BUSQUEDA DE SENSACIONES DE ZUCKERMAN | 197 |
| 3.2.2.4 TEST DE LA MANO | 203 |
| 3.2.2.5 MINIINVENTARIO DE RASGOS ANANCASTICOS DE LA PERSONALIDAD (MIRAP) | 206 |
| 3.3 ESTADISTICA | 208 |
| 4 RESULTADOS | 215 |
| 4.1 PRUEBAS ENDOCRINOLOGICAS | |
| 4.1.1 PROLACTINA | 215 |
| 4.1.2 CORTISOL | 216 |
| 4.2 FACTORES PSICOLOGICOS | 217 |
| 4.3 ANALISIS DE LOS DATOS | 218 |
| 5 DISCUSION | 224 |
| 6 CONCLUSIONES | 249 |
| 7 TABLAS Y FIGURAS | 253 |
| BIBLIOGRAFIA | |

1 JUSTIFICACION

La importancia de los factores biológicos en el tipo de personalidad ya formaba parte de las teorías de Hipócrates y de Freud.

En las últimas décadas han proliferado los trabajos en relación con posibles etiologías biológicas para los grandes síndromes clínicos psiquiátricos que no han llevado a un aumento paralelo de estudios dedicados a la elaboración de un modelo biogenético para la personalidad, cuyos mecanismos fisiológicos permanecen en gran parte desconocidos .

En la mayoría de los trastornos de personalidad los rasgos que les definen aparecen en distinto grado dentro de la población normal . Los trastornos de la personalidad son , por tanto , cuantitativa y no cualitativamente distintos de la normalidad . El análisis cuantitativo de la personalidad permite establecer numéricamente las posiciones individuales sobre continuos bipolares (dimensiones) . El abordaje dimensional , al sostener una representación continua más que dicotómica , evita la clasificación rígida entre sujetos normales y patológicos propia del abordaje categorial que , en el estudio de la personalidad, es difícil y puede no reflejar fielmente lo que ocurre en la realidad .

El mayor conocimiento de la fisiopatología de la personalidad podría ser útil para la identificación de una

serie de patrones biológicos de los individuos que permitirían conocer el riesgo de los sujetos ante determinadas demandas de la vida.

La evidencia disponible hoy desde datos de experimentación animal , genética del comportamiento y clínica sugiere el importante papel desempeñado por los sistemas de neurotransmisión cerebral en muchos transtornos mentales. Entre los sistemas de neurotransmisión cerebral implicados en la psicopatología destaca la disfunción serotoninérgica , que se ha relacionado con los transtornos afectivos , el alcoholismo , los transtornos de ansiedad, la esquizofrenia , los transtornos de la alimentación, el transtorno obsesivo compulsivo etc .

El déficit serotoninérgico parece asociarse más que con un diagnóstico sindrómico o con un tipo de personalidad, con la psicopatología caracterizada por la incapacidad para el control de los impulsos y para predecir las consecuencias negativas del comportamiento .

En la misma línea de trabajo , los datos aportados por la literatura señalan a la función serotoninérgica como mecanismo biológico subyacente a la diferencia entre los polos opuestos de la dimensión psicopatológica definida por los rasgos psicológicos de búsqueda de sensaciones , extraversión y falta de evitación del peligro . En un extremo de la dimensión se situarían los individuos con alta búsqueda de sensaciones , gran extraversión y falta

de evitación del peligro . Clínicamente presentan conductas agresivas , suicidas e impulsivas . Psicopatológicamente se corresponden con los transtornos de personalidad recogidos en el grupo B del DSM-III-R (antisocial , límite , histriónica y narcisista). En el otro extremo de la dimensión psicopatológica se situarían los individuos inhibidos , con rasgos de personalidad dependientes y obsesivos , amantes del orden , la rigidez y la perseverancia . Psicopatológicamente se corresponden con los transtornos de personalidad recogidos en el grupo C de la clasificación DSM-III-R (por evitación , por dependencia , obsesivo-compulsiva y pasivo-agresiva) .

Existen varias estrategias para la evaluación de la función serotoninérgica central entre las que destaca el estudio de los efectos hormonales causados por fármacos con acción sobre este sistema monoaminérgico . Las respuestas hormonales ofrecen información acerca del estado fisiológico de las sinapsis serotoninérgicas en las regiones límbico-hipotalámicas . El sistema límbico es , como se sabe , una región cerebral en íntima relación con la vida afectiva . Por otra parte , existe una base anatómica y fisiológica de conexión entre la corteza frontal , el sistema límbico y el sistema hipotálamo-hipofisario que justifica que las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión se traduzcan en modificaciones de los patrones de secreción hormonal . Las hormonas más es-

tudiadas son la prolactina , el cortisol y la hormona de crecimiento . El mayor grado de consenso entre los investigadores se encuentra en relación con la prolactina. La mayoría de los trabajos coinciden en que aparece una hiporrespuesta de PRL ante diversos estímulos en el déficit en el control de los impulsos , tanto en transtornos de personalidad como en otras entidades clínicas .

Con estas premisas , hemos utilizado las respuestas hormonales de prolactina y de cortisol a la fluoxetina , bloqueante selectivo de la recaptación serotoninérgica , como una prueba indirecta para evaluar la función serotoninérgica en un grupo de individuos sanos en los que se ha estudiado la relación funcional entre dicho sistema monoaminérgico y determinadas dimensiones de la personalidad . Como hipótesis de partida cabría esperar en los sujetos unos patrones de respuesta hormonal a la fluoxetina diferentes según las distintas puntuaciones obtenidas en las dimensiones psicológicas en las que adquiere un papel relevante la función serotoninérgica , especialmente en aquellas que contribuyen a la expresión de la impulsividad patológica .

OBJETIVOS

- 1 - Comprobar si los sujetos estudiados presentan diferentes patrones de respuesta de cortisol a la fluoxetina .
- 2 - Comprobar si los sujetos estudiados presentan

diferentes patrones de respuesta de prolactina a la fluoxetina .

3 - Comprobar si existen diferentes patrones de respuesta de cortisol y de prolactina a la fluoxetina y si éstos existen , ver si se asocian con distintas puntuaciones en las dimensiones psicológicas .

4 - Ver si las dimensiones de la personalidad que tienen relación con la función serotoninérgica se correlacionan directa o inversamente con la respuesta de cortisol y/o prolactina a la fluoxetina .

5 - Ver si el test de fluoxetina puede ser un marcador biológico de vulnerabilidad a la psicopatología relacionada con la pérdida en el control de los impulsos .

2 INTRODUCCION

2.1 ABORDAJE DIMENSIONAL EN EL ESTUDIO DE LA PERSONALIDAD

Allport en 1937 , define la personalidad como la organización dinámica en el individuo , de aquellos sistemas psicofísicos que determinan su adaptación única a su entorno . En 1974 Delay y Pichot la describen como la organización dinámica de los aspectos cognitivos , afectivos , conativos , fisiológicos y morfológicos del individuo . Saiz Ruiz en 1981 , revisa los elementos comunes contenidos en todas las definiciones y acepciones del concepto de personalidad destacando : la totalidad, la individualidad , la estabilidad y la integración de factores biológicos y adquiridos .

Baguena y Puigcerver en 1989 , nos introducen desde el campo de la psicología en el análisis dimensional y/o disposicional del individuo , destacando varios aspectos de la teoría del rasgo : para Buss y Poley (1977) , un rasgo puede considerarse como una disposición relativamente amplia y estable a comportarse de ciertas maneras , que son relativamente transituacionales....El concepto de rasgo supone una dimensión a lo largo de la cual pueden ordenarse las personas.

Para el factorialista se trata de determinar cuantitativamente la personalidad , estableciendo numéricamente las posiciones individuales sobre continuos bipolares(dimensiones)...Por tanto , en cuanto a los rasgos estudiados

psicométricamente como dimensiones , los conceptos rasgo, factor y dimensión se usan como indistinguibles .

D M Buss y Craik en 1984 , consideran algunas divergencias en cuanto al entendimiento general del rasgo visto como disposición o propensión humana a comportarse. Entre otras las divergencias se concentrarían en los siguientes puntos : el status de las disposiciones como entidades causales , el grado en que la disposición es relativamente estable a lo largo del tiempo , el grado en que la disposición exhibe consistencia transituacional y el papel de los factores situacionales como mediadores de la expresión disposicional .

El modelo médico de enfermar clásicamente concibe la enfermedad como una discontinuidad de la norma . Representa un sistema de clasificación categorial . Sin embargo , un examen más profundo revela que este abordaje no puede ser aplicado universalmente . Algunas condiciones representan una exageración de un estado normal o el extremo de un continuo en un rango distribuido en la población . Robert M A y Hirschfeld en 1986 , exponen como ejemplos la diabetes o la hipertensión arterial , cuyo criterio para considerarlas como enfermedad es en cierto modo arbitrario , dado que se considera anormal cualquier medida a partir de un punto de corte , superado el cual se sabe supone un factor de riesgo para padecer una enfermedad .

Para la mayoría y quizás todos los trastornos de la

personalidad , los hechos definicionales son rasgos que ocurren en pequeño grado o severamente , dentro de la población normal (Kiesler , 1986) . En este sentido , los trastornos de personalidad son sólo cuantitativamente y no cualitativamente distintos de la normalidad y en ocasiones , el establecimiento de la demarcación entre normalidad y patología es compleja y arbitraria . Hay ventajas que favorecen un abordaje dimensional sobre uno categorial , ya que sostienen una representación numérica con una distribución continua más que dicotómica (Frances y Widiger, 1986) .

Una de las dificultades del modelo dimensional es la identificación del conjunto óptimo de dimensiones que deben ser estudiadas en un sujeto determinado . Un abordaje inicial pudiera ser la dimensionalización de una lista de categorías o diagnósticos , y la medición de cada categoría a cada paciente estableciendo un punto de corte , a partir del cual cada rasgo pudiera considerarse clínicamente significativo (Robert M A y Hirschfield M D , 1986) .

En nuestro trabajo , los patrones hormonales anormales determinarán las dimensiones de la personalidad que deben ser estudiadas en un sujeto dado , para determinar sus riesgos potenciales de psicopatología .

El rasgo de personalidad entendido como predisposición humana a comportarse , normal o patológicamente , nos remite a la importancia de los factores biológicos y

constitucionales .

El modelo biológico del comportamiento humano puede ser útil en la identificación de grupos de riesgo , pero los posibles datos biológicos identificados pueden no ser ni necesarios ni suficientes para el establecimiento de un diagnóstico , y sería sumamente arriesgado llegar al mismo, en función exclusiva de estos datos (Frances y Widiger, 1986) .

En relación con los factores predisposicionales del individuo , en las últimas décadas se ha prestado considerable atención a los marcadores biológicos de los trastornos mentales. Como señala Alonso-Fernández (1988) : " puesto que no existe ninguna anomalía biológica cuasi constante y específica ...algunos autores prefieren, por rigor , hablar de indicadores en lugar de marcadores".

Bunney en 1986 plantea una serie de cuestiones sobre los marcadores de estado ("state-markers") , los marcadores de rasgo ("trait-markers") y los marcadores de la vulnerabilidad.

En cuanto a los marcadores de estado , aquellos que están presentes sólo durante la enfermedad o el episodio y vuelven a la normalidad con la recuperación , reflexiona sobre los siguientes puntos 1) ¿ la variable estudiada diferencia el estado de enfermedad de los controles ? 2) ¿ Es el hallazgo encontrado un artefacto ? 3) ¿ Se puede demostrar su fiabilidad , su consistencia a lo largo del

tiempo ? 4) ¿ Es el marcador propuesto específico de la enfermedad ? .

Respecto a los marcadores de rasgo o anomalías presentes tanto en el estado de enfermedad como en el de salud hace especial hincapié en que la variable identificada esté presente en los familiares y da relevancia a los estudios de concordancia realizados entre gemelos .

Los criterios de los marcadores de vulnerabilidad han sido descritos por Riedre y Gershon en 1978 (citado por Bunney et al,1986) : las personas que poseen el marcador padecerán el trans-torno más frecuentemente que las que no lo posean . El marcador es independiente del estado del paciente . Debe mostrar variabilidad genética entre los individuos . Entre los familiares de los pacientes habrá personas con el marcador y personas sin él .

Dentro del estudio de los marcadores biológicos para las enfermedades psiquiátricas , se encuentran aquellos relacionados con la función serotoninérgica a la que nos referiremos con más detalle a lo largo de este trabajo .

2.2 LA SEROTONINA

2.2.1 INTRODUCCION

La 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina es una amina biógena compuesta por un anillo indólico y una cadena lateral etilamino (Fig 2.1) . EL núcleo indólico de la 5-HT es común a algunos compuestos psicomiméticos como la dietilamina del ácido lisérgico , la bufotenina o la psilocina . Se puede detectar neuroquímica e histoquímicamente .

Es una sustancia muy difundida en los reinos animal y vegetal . En los mamíferos , aproximadamente el 90% de la serotonina total se localiza en las células enterocromafines del intestino , alrededor del 8% en las plaquetas y el 2% restante en el Sistema Nervioso Central, particularmente en la glándula pineal y en el hipotálamo. En la rata y en el ratón , la serotonina se encuentra también en los mastocitos junto con la histamina . Los mastocitos humanos probablemente no contienen serotonina.

La serotonina se sintetiza en las diversas localizaciones mencionadas excepto en las plaquetas, donde se concentra activamente .

La forma usual de serotonina consiste en una sal doble de sulfato de creatinina y serotonina . No atraviesa la barrera hematoencefálica .

Algunas frutas como los plátanos contienen gran cantidad de serotonina , pero su consumo no supone amenaza

de intoxicación debido a que la amina no se absorbe bien en el tubo digestivo y es rápidamente metabolizada . Sin embargo , la ingestión de tales frutas puede aumentar la excreción urinaria de sus metabolitos.

La serotonina se ha implicado en numerosos procesos fisiológicos y patológicos . Entre las funciones fisiológicas en las que se cree interviene la 5-HT se incluyen el sueño , el dolor , la tensión arterial , la composición del líquido cefalorraquídeo , el control de la temperatura , el funcionamiento del sistema nervioso a nivel entérico , la ovulación , la conducta sexual , la respuesta al estrés y los procesos de aprendizaje. Se han descrito alteraciones serotoninérgicas en el síndrome carcinoide , en los trastornos afectivos , en el trastorno obsesivo-compulsivo , en la conducta suicida , en la agresión , en los trastornos de la alimentación , en la toxicomanía y alcoholismo , en el trastorno por angustia, en el Síndrome Afectivo Estacional , en el trastorno por déficit de atención, en el Síndrome Hipercinético , en los síndromes psicóticos de la infancia , en la fenilcetonuria , en la migraña , en la hipotonía del Síndrome de Down y en la enfermedad de Alzheimer.

2.2.2 HISTORIA DE LOS CONOCIMIENTOS CIENTIFICOS

De acuerdo con Sjoerdsma y Palfreyman en 1990, en función de los descubrimientos acerca de la serotonina ,

pueden distinguirse cuatro periodos en el conocimiento de la indolamina que denominan eras: la era I o periodo primordial que abarca desde probablemente el siglo pasado hasta 1953 , la era II o de renacimiento que ocupa desde 1953 hasta 1970 , la era III o árida que recorre desde 1970 a 1979 y la era IV que llega hasta 1989.

La propiedad vasoconstrictora del suero era conocida desde hacía más de un siglo , pero hasta 1948 no se aisló e identificó en suero de buey la sustancia responsable de dicha propiedad que es liberada de las plaquetas durante la coagulación . Por su localización y sus propiedades (factor tónico del suero), la 5-hidroxitriptamina recibió el nombre de serotonina por sus descubridores Rapport , Green y Page . En 1951 Hamlin y Fisher la obtuvieron de forma sintética .

De modo independiente , en 1930 se iniciaron los trabajos para la extracción y estudio de la sustancia responsable de la propiedad contráctil sobre el músculo liso de las células cromafines de la mucosa gastrointestinal . La sustancia aislada por Ersparmer en 1943 en Italia fué denominada enteramina . Este autor descubrió que era una indoalquilamina y junto con Asero en 1952 constató que dicha estructura química era la misma que la de la serotonina . Twarog y Page en 1953 detectaron su presencia en extractos de cerebro usando corazón de molusco como bioensayo.

Los progresos científicos que caracterizaron a la era II fueron posibles gracias al desarrollo de nuevos métodos analíticos , a la determinación de vías de síntesis y degradación y a la elaboración de drogas que interaccionaban con procesos relacionados con la serotonina, especialmente con enzimas y receptores . Sjoerdsma fué uno de los pioneros en el estudio de la 5-HT interesándose en su probable implicación en la hipertensión arterial . Por otra parte , Udenfriend desarrolló en 1954 métodos químicos de detección de 5-hidroxiindoles que fueron aplicados a la determinación urinaria del ácido 5-hidroxiindolacético , principal metabolito de la 5-HT , en el síndrome carcinoide en el que ya Erspamer había anticipado una hiperproducción de enteramina . En esta época se supo que la reserpina disminuía el contenido de la 5-HT cerebral y que los IMAO la aumentaban . Se estudió el efecto de los inhibidores enzimáticos en el sueño , en la eliminación del ácido 5-hidroxiindolacético en el S. Carcinoide , en los síntomas mentales que aparecían en algunos enfermos y en el comportamiento sexual de animales.

Aunque la relación de la 5-HT con las enfermedades mentales se apuntó durante la era II basándose fundamentalmente en la actividad psicomimética de los análogos de la serotonina y del LSD (antagonista serotoninérgico en el músculo liso) , no fué hasta la era III cuando surgió en Europa un movimiento interesado en el

probable papel de la indolamina en la enfermedad depresiva a raíz de unas observaciones fundamentales : el efecto antidepresivo de los precursores de la serotonina y de los bloqueantes de la recaptación de la 5-HT recientemente sintetizados así como la reversibilidad de la acción antidepresiva de la imipramina y de la trancilpromina por la p-clorofenilalanina .

El comienzo de la era actual estuvo marcado por el descubrimiento de la heterogeneidad de los receptores serotoninérgicos que siguió al desarrollo de potentes técnicas de unión de radioligandos a receptores . Uno de los trabajos claves en esta línea de investigación fué el ya clásico de Peroutka y Snyder en 1979. Desde la década de los 80 se han definido 4 subtipos de receptores 5-HT1, además de los tipos 5-HT2 y 5-HT3 . El mejor conocimiento de los receptores ha permitido la síntesis de drogas con acción específica sobre estas estructuras serotoninérgicas.

Entre los compuestos que merecen especial mención desde el punto histórico destacamos el MDL 72,222 , primer antagonista selectivo y potente de los receptores 5-HT3 , el Ketanserín , antagonista selectivo de receptores 5-HT2 y el análogo de la tirosina MDL 72394 que utiliza el mismo transportador que la tirosina y que el triptófano para atravesar la barrera hematoencefálica . El MDL 72394 es descarboxilado por la DCAA para dar lugar al potente inhibidor irreversible de la MAO-A , (E)-B-fluorometileno-

m-tiramina . Recientemente se ha sintetizado el análogo 5-OH-indol MDL 73,095 , (E)-B-fluoromemetileno-5-hidroxitriptófano que presenta interesantes propiedades sobre la actividad del S.N.C. (Sjoerdsma y Palfreyman , 1990).

2.2.3 ANATOMIA DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Inicialmente fué la técnica , original de Falck e Hillarpa , histoquímica con fluorescencia , la que permitió trazar la cartografía de las neuronas serotoninérgicas , así como de las principales estructuras cerebrales que reciben sus proyecciones. Posteriormente los avances en el conocimiento de la anatomía serotoninérgica se debieron a las técnicas autorradiográficas , que se valen de la capacidad de recaptación del mediador por el sistema serotoninérgico , así como los métodos inmunohistoquímicos, que utilizan anticuerpos específicos contra las enzimas que intervienen en su metabolismo , como la triptófano hidroxilasa, o dirigidos contra la propia serotonina .

Dahlstrom y Fuxe en 1964 , mediante la técnica histoquímica de formación de un cromóforo obtenido por condensación de la 5-HT con formaldehído en cerebro de rata fueron pioneros en la localización de los cuerpos celulares serotoninérgicos . Los grupos celulares descritos por estos autores , que numeraron de B1 a B9 ocupaban una posición medial y se extendían desde el bulbo al mesencéfalo (Fig 2.2). Algunos de ellos coinciden con los núcleos del rafe

(Besson, 1983) . Esta técnica no permite visualizar los axones y fué necesario el desarrollo de nuevas técnicas autorradiográficas (Azmitia y Segal , 1978) e inmunohistoquímicas (Pickel y col , 1976) para la descripción detallada de los cuerpos celulares serotoninérgicos así como de sus vías de proyección.

Aunque el mayor avance en el conocimiento del trazado se debió al uso de anticuerpos marcados contra la serotonina , no se pueden ignorar las técnicas anatómicas como el transpote retrógrado de peroxidasa de rábano o el transporte anterógrado de ácidos aminados .

El sistema serotoninérgico consiste en un grupo morfológicamente diverso de neuronas , cuyos cuerpos celulares se sitúan en los núcleos del rafe del tronco cerebral y en algunas regiones de la formación reticular, y complejos sistemas axonales que se extienden virtualmente a todas las regiones del cerebro pero con particular densidad al cortex cerebral , sistema límbico , ganglios basales , muchas regiones del tronco y materia gris del cordón espinal . Los estudios en mamíferos coinciden en dividirlo en dos grupos : grupo caudal , cuyas proyecciones se extienden fundamentalmente al cordón espinal y grupo rostral cuyos cuerpos celulares se sitúan en el puente y meséncefalo y aseguran la inervación de la parte anterior del cerebro .

El grupo caudal incluye el núcleo magno del rafe , el

núcleo pálido del rafe , el núcleo oscuro del rafe , localizados en la parte ventral del bulbo , la sustancia gris periventricular y la formación reticular de las regiones medulares conocidas como rostral y caudal ventrolateral . Además de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos dorsales del rafe y de la formación reticular, existe un número limitado de neuronas serotoninérgicas en el complejo del núcleo solitario .

El grupo rostral incluye el núcleo caudal lineal localizado fundamentalmente en meséncéfalo , el núcleo dorsal del rafe partes caudal y rostral que se extienden desde la zona caudal mesencefálica a la rostral pontina y el núcleo mediano del rafe partes caudal y rostral que ocupan la parte rostral del puente . Además incluye la región supralemniscal y en algunas especies como los primates un grupo celular disperso en el núcleo pontino oral. Un mismo grupo celular serotoninérgico inerva varias estructuras cerebrales (Törk , 1990).

Algunas células serotoninérgicas de los núcleos magno, pálido y oscuro del rafe contienen junto con la 5-HT a la sustancia P (Man-Palay V, 1978), a la que se ha otorgado un papel neuromediador o neuromodulador que podría intervenir potenciando la acción de la serotonina en sus receptores . El tratamiento con la toxina serotoninérgica 5,7 dihidroxitriptamina hace desaparecer la 5-HT , la sustancia P y la TRH (en algunas neuronas serotoninérgicas

del núcleo oscuro del rafe y del núcleo pálido del rafe coexisten la sustancia P y la TRH con la 5-HT , según los hallazgos de Johansson O y cols en 1981) tanto a nivel del tronco como en sus proyecciones medulares en el asta ventral . El tratamiento con reserpina modifica sólo la concentración de 5-HT , pero no la de las otras sustancias de lo que puede inferirse que se almacenan en distintos lugares.

En el núcleo dorsal del rafe y en las terminaciones supraependimarias , existen neuronas con capacidad para sintetizar GABA y serotonina . La coexistencia de ambos compuestos destaca el papel inhibitor neuronal . La lesión con 5,7 dihidroxitriptamina hace desaparecer el GABA (Pujol et al ,1981).

2.2.3.1 MORFOLOGIA DE LAS CELULAS SEROTONINERGICAS

Las fibras serotoninérgicas no están mielinizadas y presentan en sus extremos varicosidades que han podido analizarse gracias a técnicas autorradiográficas acopladas a microscopía electrónica marcando previamente las fibras con 5-HT tritiada . Las varicosidades contienen vesículas de pequeño tamaño (35-55mm de diámetro) y vesículas granulares de gran tamaño (80-120mm de diámetro) con un núcleo denso (Besson , 1983).

Las células serotoninérgicas del tronco cerebral son multipolares , pero su tamaño y orientación difiere según

la localización . Las de la parte medial de los núcleos del rafe sobre todo en el núcleo caudal lineal y en la parte rostral del núcleo mediano del rafe son pequeñas y presentan sus escasas dendritas fuertemente agrupadas en la línea media . Las células serotoninérgicas de mayor tamaño se encuentran en las partes laterales de la materia gris periacueductal , en la formación reticular (Törk , 1990).

Las neuronas serotoninérgicas del rafe aparecen en el día 12 del desarrollo embrionario de la rata en dos grupos diferenciados , uno caudal en la médula oblongata y la mitad caudal del puente y otro rostral en mesencéfalo y puente rostral . Inmediatamente después de su aparición desarrollan axones que desde el grupo rostral ascienden hacia el cerebro anterior y desde el caudal descienden hacia estructuras del tronco y del cordón espinal . La marcada polaridad de las proyecciones serotoninérgicas es única y se mantiene durante la vida (Törk , 1990).

2.2.3.2 PROYECCIONES SEROTONINERGICAS ASCENDENTES

Gracias a los trabajos del grupo de Parent et al en 1981 , que utilizaron una solución salina marcada con 5-HT radiactiva, se han visualizado dos fascículos ascendentes principales que parten uno del núcleo dorsal del rafe y otro del núcleo medio del rafe y que contribuyen a la innervación de distintas áreas del cerebro . Las proyecciones

serotoninérgicas ascendentes forman un sistema dual dadas las características observadas con microscopio óptico y con microscopio electrónico (Mulligan y Törk , 1988).

Se han distinguido tres tipos de axones en el cerebro anterior . El tipo más común es delgado con varicosidades fusiformes de menos de una micra de diámetro que se ramifican frecuentemente en ramas con estructura idéntica a las fibras originales . El segundo tipo de axones es delgado con varicosidades grandes redondas u ovales . El tercer tipo de fibras es relativamente grueso (aproximadamente una micra de diámetro) , no varicoso , existe en menor número y generalmente está asociado a tractos serotoninérgicos mayores . Los axones finos varicosos proceden del rafe dorsal en tanto que los globulares emergen del núcleo medio del rafe .

La evidencia apunta a que el objetivo de la inervación serotoninérgica por los axones globulares son las neuronas no piramidales . El núcleo medio del rafe se proyecta sobre el tálamo , el hipotálamo lateral , el hipocampo , el bulbo olfatorio y las zonas medias de la corteza cerebral , en una distribución paralela , pero más limitada que la de la noradrenalina . Muchos de los axones globulares presentan formaciones pericelulares en el cortex , septum e hipocampo. Las células diana de los axones serotoninérgicos del cortex e hipocampo contienen GABA. Sus terminaciones hacen conexiones sinápticas asimétricas, bien definidas con

el soma y con las dendritas de las células diana.

El núcleo dorsal del rafe distribuye terminaciones serotoninérgicas a zonas inervadas por la dopamina : los ganglios basales (núcleo caudado , putamen , globus pálido y complejo amigdalino) , la sustancia negra , tálamo , núcleos hipotalámicos mediales y regiones dorsolaterales de la corteza cerebral. Este segundo sistema está compuesto por axones finos varicosos que se ramifican intensamente en las zonas que inervan .

Probablemente ambos sistemas coexistan en el S.N.C ; pero la proporción de ambos difiere de modo significativo. El área más importante de coexistencia es el cortex . Por otra parte , el estriado recibe inervación casi exclusivamente del sistema fino varicoso y las capas granular y polimorfa del gyrus dentado reciben una alta concentración de axones granulares (Tork , 1990).

2.2.3.3 PROYECCIONES SEROTONINÉRGICAS DESCENDENTES

La médula espinal recibe una fuerte inervación serotoninérgica .

El asta dorsal recibe inervación de neuronas del núcleo magnus del rafe y la formación reticular adyacente por el fascículo dorsolateral .

Desde los núcleos del rafe obscuro y pálido surge el segundo sistema descendente de neuronas serotoninérgicas para inervar el asta ventral .

La columna intermediolateral recibe innervación procedente de la médula ventrolateral fundamentalmente , aunque existe evidencia de que algunas células del rafe magnus proyectan a esta estructura. El estímulo de las regiones serotoninérgicas de la médula causa incremento en la tensión arterial (Törk , 1990).

La materia gris adyacente al canal central así como el epéndima que rodea al canal central recibe importante innervación serotoninérgica . Las fibras serotoninérgicas que aparecen en el espacio aracnoideo alrededor de los vasos sanguíneos podrían intervenir en el control de la composición del líquido cefalorraquídeo , la vasomotricidad y , como consecuencia , el consumo sanguíneo cerebral .

Existen proyecciones descendentes adicionales desde la región supramedular y de células localizadas en el fascículo medial longitudinal .

La importante innervación serotoninérgica de la médula hace presuponer su importante papel en el control de las aferencias sensoriales y eferencias motrices , la innervación talámica sugiere el papel de la 5-HT en el control de informaciones sensoriales y la innervación en los ganglios de la base su papel en el control de la motricidad. Por otra parte , se ha atribuido a la 5-HT una influencia en el condicionamiento negativo y en los procesos de extinción del aprendizaje , en relación con la rica innervación límbica (Besson , 1983).

2.2.4 METABOLISMO SEROTONINERGICO

El metabolismo serotoninérgico se inicia a partir del aminoácido esencial triptófano , que sólo puede obtenerse a través de la dieta . El triptófano circula en la sangre de forma libre o ligado a la seroalbúmina . Entre el 80 y el 90 % del triptófano ingerido , está presente en el organismo de forma conjugada y es metabólicamente inactivo.

Se sabe que la unión del triptófano a proteínas puede verse influida por diversas sustancias como los ácidos grasos no esterificados : palmítico , oleico y linoleico (Curzon C , 1974). Aquellas situaciones que aumenten los ácidos grasos no esterificados , como la descarga de catecolaminas durante el estrés o el ayuno prolongado (Knott , 1972) , aumentan el triptófano libre , dado que los ácidos grasos no esterificados desplazan al triptófano de los lugares de unión a la albúmina .

El clofibrato (Coppen y Wood , 1978) , el ácido acetilsalicílico (Gessa y Tagliamonte , 1974) y la imipramina " in vivo" (kishimoto y Hamma , 1976) también aumentan el pool de triptófano libre en plasma por el mismo mecanismo .

Del 10% del triptófano no conjugado , el 8% es metabolizado en el hígado por la acción de la triptófano-2-3-dioxigenasa dando lugar a los ácidos kinureico , xanturénico y nicotínico . El 2% accede al S N C para su utilización tanto en la síntesis proteica, como , previo

acúmulo en las células gliales , actuar como sustrato en la síntesis de indolaminas .

La metabolización hepática puede influirse por causas diversas. La enzima triptófano-2-3-dioxigenasa , antes conocida como triptófano pirrolasa , puede inducirse por glucocorticoides y por el propio triptófano (Yuwiler , 1981) . La nicotinamida, los antidepresivos tricíclicos, la mianserina y la carbamacepina inhiben dicha enzima . La inhibición enzimática conlleva además la disminución de las kinureínas , que dificultan el paso del triptófano al cerebro (Handley y Miskin , 1977) .

El paso del triptófano a través de la barrera hematoencefálica es un proceso activo que se realiza de modo competitivo con la aminoácidos neutros de cadena ramificada (fenilalanina, tirosina , leucina, isoleucina, metionina , histidina y valina) que utilizan el mismo transportador . Depende , por tanto, de la concentración de triptófano libre en plasma y de las concentraciones plasmáticas de los otros aminoácidos .

El aumento de insulina que se produce tras una ingesta rica en hidratos de carbono se traduce en una disminución de los aminoácidos que compiten con el triptófano para pasar la barrera hematoencefálica (Fernstrom , 1971 y 1973) , con lo que se favorece su paso al S. N. C.

La administración de triptófano puede aumentar la síntesis de 5-HT (Young , Gautier 1981) . Por otra parte,

la administración de una sobrecarga de aminoácidos libre de triptófano reduce los niveles plasmáticos y cerebrales de este último (Gessa y cols , 1974).

El paso del triptófano a través de la barrera hematoencefálica se favorece por la reserpina y las sales de litio (Hamon y Glowinski, 1974) así como por el AMPc. La clorimipramina e imipramina (Curzon 1984) , el LSD (Tissot , 1975) , la cocaína y la albúmina (Etienne y col, 1976) lo obstaculizan .

El triptófano se incorpora a la neurona por mecanismos sinaptosómicos de alta y baja afinidad (Graham-Smith , 1970). Por estos mecanismos de transporte activo , relacionados con una ATPasa Na/K dependiente se consiguen concentraciones intra- neuronales cuatro veces superiores a las externas . Sólo la forma levógira del triptófano atraviesa la membrana neuronal . Compite con la l-metionina, l-tirosina y l-fenil-alanina .

Las etapas en la biosíntesis serotoninérgica son una hidroxilación y una decarboxilación . Se recogen en la figura 2.3 (FPM).

El triptófano es hidroxilado en posición 5 del anillo indólico para dar lugar al 5-hidroxitriptófano . La reacción es catalizada por la triptófano-hidroxilasa , enzima muy específica de la serotonina. Requiere la presencia de la tetrahidrobiopterina como cofactor y del oxígeno . Su Km frente al triptófano es de $5 \times 10^{-5}M$. Dado

que este valor es muy superior a la concentración intracerebral de triptófano , la enzima no está saturada. Por tanto, una variación en la concentración intracerebral del triptófano provocará variaciones en la síntesis de 5-HT .

La decarboxilación tiene lugar por una decarboxilasa con propiedades comunes con la DOPA decarboxilasa , enzima que interviene en la biosíntesis catecolaminérgica. Exige fosfato de Piridoxal como cofactor . El 5-HTP se descarboxila en la cadena lateral para convertirse en 5-hidroxitriptamina o serotonina .

La administración de 5HTP , provoca un aumento de 5-HT en el cerebro , ello también ocurre en menor proporción en las neuronas catecolaminérgicas debido al reconocimiento del sustrato por la DOPA (Besson, 1983).

La etapa limitante de la síntesis serotoninérgica es la de la hidroxilación ya que la velocidad de la reacción es muy inferior a la de la decarboxilación . La hidroxilación es inhibida por la paraclorofenilalanina que se fija de modo irreversible sobre la enzima .

La triptófano hidroxilasa puede inhibirse por el producto final . Dicha inhibición disminuye al aumentar la liberación o con el tratamiento con reserpina (Hamon y col, 1979) . Como depende de la disponibilidad de los sustratos , la actividad enzimática variará según el triptófano presente , la tensión de O₂ y la presencia del

cofactor . Esta inhibición se da especialmente después del tratamiento con un IMAO que produce un incremento serotoninérgico .

La síntesis de la serotonina a nivel cerebral depende de la estimulación eléctrica de los cuerpos celulares , en función de la frecuencia de emisión de los potenciales de acción (Bourgoin et al , 1980). La lesión de cuerpos celulares serotoninérgicos repercute en una disminución precoz de la síntesis de serotonina (Herr y Roth , 1976). Dado que las modificaciones no responden a cambios intraneuronales del triptófano es plausible que respondan a cambios en las características cinéticas de la enzima . La despolarización " in vitro " de las neuronas serotoninérgicas aumenta la velocidad máxima (V_{max}) de la enzima y con ello la síntesis de 5-HT (Hamon y col , 1979).

Besson en 1983 , considera que a la vista de los datos disponibles , cabe suponer que la despolarización de las neuronas serotoninérgicas provoque un aflujo de iones Ca^{++} . Estos se fijan sobre la calmodulina . El complejo Ca -calmodulina active una proteína quinasa que fosforile (activando) la triptófano hidroxilasa . Este mecanismo que garantizaría una regulación rápida de la síntesis serotoninérgica , exigiría la presencia de fosfatasas que permitirían revertir rápidamente la activación de la enzima (Fig 2.4).

En cuanto a la regulación a largo plazo de la síntesis de serotonina se ha planteado la posibilidad de inducción enzimática, a partir de modelos de experimentación animal en los que a la lesión de neuronas del estriado sigue un aumento de la actividad de la enzima en otras áreas cerebrales (El Mestikawy et al , 1982) .

2.2.5 ALMACENAMIENTO DE LA SEROTONINA

La 5-HT se almacena en vesículas que la protegen de la acción de la MAO . En su interior se encuentra unida a la ATP y a cationes covalentes . En la membrana vesicular existe una H⁺ ATPasa , que envía protones al interior de los gránulos .

Tamir et al en 1979 , describieron una proteína SPB, a la que podría asociarse la serotonina para su almacenamiento vesicular en las organelas de almacenamiento serotoninérgico de células procedentes del neuroectodermo (neuronas serotoninérgicas centrales y periféricas y células parafoliculares del tiroides) . Liu et al en 1985 han demostrado la existencia de dos tipos de la proteína específica de unión a la serotonina (SPB). Difieren según el peso molecular . La evidencia apunta hacia que la de peso molecular de 45 kDa predomina en vesículas sinápticas y que la de 56 kDa se localiza en

cuerpos celulares y axones preterminales (Gerson et al , 1983). La forma de 56 KDa se cree que es precursora de la forma de 45kDa . La primera puede ser fosforilada con lo que disminuye su afinidad por la 5-HT (Adlersberg et al, 1987) , evitando su unión prematura a la 5-HT en su transporte hacia las terminales (Tamir y Gerson , 1990).

Las células parafoliculares del tiroides modifican su fenotipo de endocrino a neuronal (Barasch et al , 1987). Las membranas de las organelas de almacenamiento de 5-HT de las células parafoliculares contienen un canal de cloro que se abre en respuesta a secretagogos (TSH o Ca^{++}). La apertura de dicho canal produce una acidificación del interior de la vesícula asociada a disminución de la diferencia de potencial a través de la membrana que permite la subsiguiente entrada de protones , gracias a la acción de la $H^{+}ATPasa$ de la membrana vacuolar . El estímulo de los segretagogos repercutiría en una carga de 5-HT hacia las vesículas , para prepararlas para la exocitosis . El transporte transmembranoso de 5-HT marcada se inhibe con la disminución del gradiente del pH (Tamir y Gerson , 1990). La fijación de la 5-HT a dicha proteína (SPB) es sensible a la reserpina .

La despolarización de las neuronas serotoninérgicas va acompañada de una liberación por exocitosis de algunas de las vesículas próximas a la membrana sináptica . Parte difundirá por el espacio extracelular , parte se recaptará,

parte actuará sobre los receptores presinápticos y post-sinápticos y gran parte se inactivará por mecanismos de degradación enzimática tanto en el espacio intersináptico como en las neuronas que la han recaptado .

2.2.6 RECAPTACION Y SITIOS DE UNION DE IMIPRAMINA

La recaptación serotoninérgica se realiza mediante un transportador de membrana específico , que requiere una concentración relativamente baja de la amina y presenta las siguientes características : es saturable , posee gran especificidad frente al sustrato , desaparece con lesiones específicas de las neuronas serotoninérgicas , depende de la temperatura, requiere energía por lo que se inhibe por procesos metabólicos que disminuyan la ATP , depende de la energía que le provee el gradiente de Na entre ambos lados de la membrana , que se mantiene constante gracias a la acción de una Na/K ATPasa. La afinidad del transportador por el sustrato aumenta con la presencia de Na y de Cloro. Los iones Cl⁻ facilitan la traslocación del transportador desde la cara externa a la interna de la membrana . Después de la traslocación disminuye la afinidad del transportador por las aminas (Besson , 1983) .

El papel fisiológico de la recaptación parece consistir en la inactivación de la serotonina al eliminarla de la hendidura sináptica . Se han descrito mecanismos transportadores de recaptación de 5-HT además de en las

neuronas , en las células gliales y en las plaquetas .

Las plaquetas derivan de la cresta neural y tienen propiedades en común con las neuronas serotoninérgicas tales como su capacidad para recaptar y almacenar la 5-HT. En su membrana han sido identificados receptores específicos para la imipramina (Briley et al , 1979 ; Paul et al, 1984) (Las características de esta estructura se estudiarán en el capítulo de receptores). El proceso de recaptación en las plaquetas humanas parece ser casi idéntico al presente en el cerebro de roedores y en las neuronas humanas (Da Prada et al 1989). El receptor para la imipramina marcada y el sistema transportador de la recaptación de serotonina están íntimamente relacionados (Fig 2.5).

El número de receptores para la imipramina marcada aparentemente está bajo control genético dado que existe mayor grado de concordancia entre gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos (Friedl y Propping 1984) . Se ha estudiado la influencia de la edad , el sexo y el ritmo circadiano y mensual en este parámetro plaquetario . La mayoría de los estudios coinciden en que no influyen ni la edad (Schneider et al , 1986) ni el sexo. La edad tampoco influye en la Vmax de la recaptación de 5-HT (Pecknold J C et al , 1988) . El ritmo más aceptado en general es el estacional . El mayor valor del número máximo de sitios de

unión (B_{max}) de los receptores de imipramina se ha encontrado en el invierno (Kanof , 1987). En esta época también se han encontrado los máximos valores de V_{max} de la recaptación (Arora et al , 1984). Existe un estudio según el cual , se da un ritmo circadiano con valores medios del B_{max} de la imipramina significativamente bajos en la fase oscura y altos en la fase luminosa (Nankai et al , 1986) . Estos autores consideran que dicho hallazgo es consistente con el ritmo circadiano descrito por Modai et al en 1986 en la recaptación serotoninérgica en plaquetas humanas según el cual los valores de V_{max} y K_m se reducen a las 2 p. m. El valor más alto se encontró a las 9 a. m. (Healy et al , 1986).

Se considera que los receptores descritos en la literatura para los tricíclicos (tales como el descrito para la imipramina) actúan modulando la recaptación . El transportador serotoninérgico mismo se marca con Paroxetina y Cianoimipramina tritiadas (Graham y Langer , 1988).

La unión de la imipramina se reduce significativamente con lesiones del rafe con la neurotoxina serotoninérgica 5,7 dihidroxitriptamina. Este receptor parece formar parte de un complejo macromolecular que involucra el transporte de serotonina del interior al exterior de la membrana (Langer et al 1981) . Se ha sugerido que una sustancia endógena inhibitoria de la recaptación podría actuar modulando la recaptación de 5-HT

a través de esta estructura (Barbaccia et al , 1983) .

A pesar de la relación existente entre la recaptación y los receptores para la imipramina marcada , no existe correlación entre los parámetros que interesan a ambas estructuras (V_{max} y K_m para la recaptación y B_{max} y K_d para la unión de imipramina). Según Suranyi-Cadotte en 1984, la V_{max} de la recaptación de 5-HT no se correlaciona significativamente con la B_{max} (número máximo de receptores para la imipramina marcada) ni la K_m (afinidad de la recaptación) se correlaciona significativamente con la k_d (afinidad media de la unión de la imipramina marcada) .

Meltzer en 1987 , sugiere que la recaptación puede actuar como mecanismo regulador de la disponibilidad de serotonina . Ante una menor disponibilidad de 5-HT , se produciría una disminución en la recaptación que presumiblemente se traducirá en aumento de la amina en las sinapsis .

Por otra parte , según Davis en 1984 , es concebible plantear los sitios de unión de imipramina marcada en términos de receptor presináptico que module la recaptación de serotonina. Con un tratamiento crónico con imipramina, el número de los sitios de unión de imipramina marcada disminuye y en estas condiciones se observa un incremento en la recaptación de serotonina debido al incremento en la V_{max} .

Se han descrito alteraciones de la recaptación serotoninérgica y de la unión de imipramina en distintas patologías . Ahtee et al en 1981 comunicaron una reducción en el Vmax en las plaquetas de pacientes con cirrosis , Kamal et al en 1984 , encontraron reducida la recaptación en pacientes con hipertensión, Malgrem et al en 1980 , constataron transporte de 5-HT anormal en la migraña y en el asma .

2.2.7 CATABOLISMO

Una vez recaptada , la 5-HT puede ser almacenada en vesículas o ser degradada por la MAO , enzima que a través de la desaminación oxidativa conduce a aldehidos . En el cerebro existen dos tipos de MAO , la MAO-A y la MAO-B . La serotonina se degrada a través de la MAO-A , localizada en la membrana externa de las mitocondrias .

El aldehído es rápidamente oxidado por la aldehído deshidrogenasa para transformarse en el principal metabolito de la serotonina , el ácido 5-hidroxiindolacético , que pasa al espacio extracelular y de allí a sangre y orina .

Green en 1978 , ha sugerido el posible papel regulador de la MAO en la concentración de 5-HT a nivel cerebral evitando modificaciones que respondan a contenidos dietéticos de triptófano . Por otra parte se sabe que la

inhibición de la enzima por fármacos IMAO aumenta la disposición del neurotransmisor .

2.2.8 LIBERACION

La 5-HT se libera en respuesta a llegada de estímulos por un proceso dependiente de entrada de iones de Ca^{++} , probablemente por exocitosis . La evidencia apunta hacia que dicha liberación se modula mediante autorreceptores , Baumann y Waldimer, 1981 . Se ha apuntado que la NA a través de los receptores alfa localizados sobre las terminaciones serotoninérgicas (Frankhuysen y Mulder , 1980) , la sustancia P en el cerebro , los opiáceos a nivel medular y el aminoácido excitador glutamato intervienen modulando la liberación serotoninérgica .

2.2.9 RECEPTORES

2.2.9.1 INTRODUCCION

La primera sugerencia de que existían varios tipos de receptores para la serotonina fué hecha por Gaddum y Picarelli en 1957 en íleos de cobaya . Los llamaron M (bloqueados por la morfina) y D (bloqueados por dibenamida) . El receptor D identificado en la periferia se sabe ahora similar al 5-HT ₂ . El tipo M ha recibido el nombre de 5-HT ₃ y ha sido recientemente descrito en el cerebro (Kilpatrick , 1987) .

El análisis de los receptores para la 5-HT puede ser emprendido por técnicas electrofisiológicas o bioquímicas.

Hace más de dos décadas , los registros de células individuales en el cerebro y en el tronco cerebral dieron las primeras indicaciones de que existían múltiples receptores serotoninérgicos en el S. N. C . Estos primeros estudios mostraron que los antagonistas periféricos de la 5-HT como la metisergida y la cinanserina podían bloquear los efectos excitatorios pero no los efectos inhibitorios de la 5-HT aplicada por microiontoforesis, de lo que podía deducirse la existencia de al menos dos subtipos de receptores , unos con efecto excitador y otros con efecto inhibitorio (Aghajanian et al , 1990) .

En mamíferos , dada la complejidad del SNC , han sido los métodos bioquímicos los que han permitido progresar en la identificación de los distintos tipos de receptores . La medida de fijación específica de los ligandos radioactivos sobre las membranas sinápticas ha permitido identificar lugares de alta afinidad para la serotonina marcada o para ciertos antagonistas serotoninérgicos marcados .

En el S N C los estudios de Peroutka y Snyder en 1979 con radioligandos mostraron la heterogeneidad de los receptores cerebrales . Estos mismos autores consideraron la posible diferenciación funcional de los receptores 5-HT 1 y 5-HT 2 en 1981. En los últimos tiempos la existencia

de distintos tipos de receptores ha podido confirmarse por técnicas de clonación . La subtipificación de los receptores para la 5-HT y su asociación con los mecanismos de transducción (Proteína G , segundos mensajeros y canales iónicos) han permitido organizar las complejas acciones de la 5-HT en el SNC .

Los lugares 5-HT 1 , de alta afinidad para los agonistas (K_d de 1 a 8 nM) , se marcan por la 3H-5HT y por un agonista como el 3H-lisuride . En el hombre las estructuras más ricas en receptores 5-HT1 son la corteza frontal , la sustancia negra y el pálido . El hipocampo es pobre en lugares 5-HT1 (Meltzel J A et al , 1981) .

Los lugares 5-HT2 se marcan con la 3H-spiperona . Muestran una afinidad relativamente baja por el agonista con una K_i de 5-10nM , que corresponde a concentraciones en agonista capaces de desplazar la fijación de un antagonista tritiado .

En el cerebro de rata , los lugares 5-HT 2 son elevados en la corteza prefrontal , con concentración en orden decreciente en el estriado , hipocampo e hipotálamo. El cerebelo es pobre en lugares 5-HT 2 (Peroutka y Snyder, 1981) .

Los lugares 5-HT 1 y 5-HT 2 existen bajo dos configuraciones y son afectados de maneras diferentes por los cationes divalentes: los iones Ca^{++} y Mg^{++} o Mn^{++} aumentan la fijación específica para los 5-HT 1 pero no para los 5-

HT 2 , y la GTP reduce la afinidad de ambos tipos de receptores para los agonistas (Mallat y Hamom , 1982) .

Hasta la fecha se han descrito los siguientes tipos de receptores : 5-HT1A , 5-HT1B , 5-HT1C , 5-HT1D, 5-HT2 y 5-HT3 .

Su distribución en el cerebro de los mamíferos puede verse en la tabla 2.1 (Palacios et al 1990).

La afinidad de distintos fármacos por tipos de receptores aparecen en la tabla 2.2.

Además de los receptores mencionados , en opinión de Davis en 1984 , los sitios de unión de imipramina , cumplen los cuatro criterios fundamentales para poder ser llamados receptores :

- 1 Alta especificidad y saturabilidad
- 2 Estereoespecificidad
- 3 Localización regional
- 4 Selectividad farmacológica

En la mayoría de los casos la imipramina marcada ha mostrado una unión a una población única, saturable de sitios de unión , en el rango de densidad de 300-1000fmol/mg con una afinidad de 0,5-9nM . Existen datos en la literatura que sugieren la existencia de un segundo

sitio de unión de baja afinidad . Este segundo sitio no ha sido investigado en profundidad.

En cuanto a la estereoespecificidad , la imipramina tritiada puede marcar el sitio de reconocimiento para el transportador de la serotonina . En esta línea Langer et al 1980 , obtuvieron , usando 4 pares de estereoenantiómeros de drogas antidepresivas, varios grados de selectividad .

En cerebros de rata y en estudios en el hombre se ha demostrado una distribución regional con mayor concentración de sitios de unión de imipramina en hipotálamo , cortex e hipocampo.

Los sitios de unión de imipramina muestran selectividad farmacológica hacia agentes que inhiben la recaptación de serotonina . Esto incluye muchas drogas antidepresivas pero no los fármacos IMAO ni antidepresivos atípicos como mianserina o iprindole .

Finalmente debemos mencionar varios sitios de unión de la 5-HT de reciente descripción y que hasta que sean replicados por otros investigadores permanecen como hipotéticos:

Leonhardt et al en 1989 , comunicaron la presencia de un sitio de unión para la 5-HT marcada en tejido del cortex humano que persistía en presencia de pindolol y mesulergina (lo que excluye que corresponda a los subtipos 5-HT1A , 5-HT1B , 5-HT1C y 5-HT2) . La unión que restaba podía

dividirse en dos componentes : uno de características farmacológicas similares al subtipo 5-HT_{1D} y otro con baja afinidad para el 5-CT , pero significativamente alta para la 3H-5HT . Es inhibido por los guanil nucleótidos . Este subtipo se ha denominado 5-HT_{1E}.

Otro sitio de unión se conoce como 5-HT_{1R} . Aunque presenta algunas características similares al 5-HT_{1D} difiere significativamente en la afinidad cuantitativa por ciertos antagonistas serotoninérgicos y por su modulación por guanil nucleótidos y por iones de calcio . Fue descrito por Xiong y Nelson en el núcleo caudado del conejo .

Mawe et al en 1986 designaron como 5-HT_{1P} a un receptor que describieron en la membrana del intestino , sus características farmacológicas se correlacionan con los efectos de la serotonina en este órgano.

Dumius et al en 1988 , han descrito el receptor 5-HT₄ en cultivos de células del S. N. C. de embrión de ratón , de perfil farmacológico distinto a los receptores descritos hasta el momento y que está positivamente acoplado a la adenilato- ciclase.

2.2.9.2 ESTUDIOS DE BIOLOGIA MOLECULAR

La primera referencia de clonación de cDNA codificador de un receptor serotoninérgico se debió a Lubbert et al en 1987 que aislaron RNAm de tumor de plexo coroideo . Este RNAm se inyectaba en oocitos de rana y se producía un

corriente de iones cloruro estimulada por la serotonina . Este ensayo electrofisiológico se utilizó inicialmente para identificar el RNAm responsable de la estimulación serotoninérgica y posteriormente para estudiar los clones resultantes del cDNA construido a partir del RNAm . Estos autores identificaron un clon que aparentemente codificaba al menos parte del receptor 5-HT_{1C} .

Con una técnica ligeramente diferente , Julius et al en 1988, partiendo también de células del plexo coroideo describieron la secuencia de nucleótidos del receptor 5-HT_{1C} que fué identificada como miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G .

Kobilka et al en 1987 , aislaron un clon que presentaba gran homología con el cDNA del receptor Beta 2 adrenérgico . Este clon, denominado G-21 fué sugerido que codificaba para un miembro de la familia de receptores asociados a la proteína G . Fargin et al en 1988 , demostraron que el G-21 codifica para el receptor 5-HT_{1A}.

Pritchett et al en 1988 , aislaron un clon que codificaba el receptor 5-HT₂ . Los estudios posteriores apoyan que el receptor 5-HT_{1C} pertenece a esta familia de receptores .

2.2.9.3 FAMILIA DE RECEPTORES 5-HT₁

Los sitios de unión de la serotonina marcada que mostraban afinidad nanomolar por la 5-HT recibieron el

nombre de receptores 5-HT₁ . Incluye los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} . El subtipo 5-HT_{1C} se considera en este momento en función de la farmacología y del perfil bioquímico como perteneciente a la familia de receptores serotoninérgicos 5-HT₂ .

La familia de receptores 5-HT₁ muestra afinidad nanomolar por la 5-HT y por la 5-CT (5-carboxi-amidotriptamina) y afinidad micromolar por la ketanserina, mesulergida , quipazina y ICS 205-930. Los radioligandos que muestran afinidad por cada subtipo de receptores 5-HT₁, aparecen en la tabla 2.1.

2.2.9.3.1 RECEPTORES 5-HT_{1A}

De los distintos tipos de receptores descritos por Pedigo et al en 1981 como 5-HT₁ , los 5-HT_{1A} , muestran una alta afinidad por la 5-HT y por la espiperona , en contraste con los 5-HT_{1B} que muestran alta afinidad por la 5-HT , pero baja para el neuroléptico . El importante desarrollo del conocimiento sobre los 5-HT_{1A} , se debió en gran parte al desarrollo en 1982 del radioligando específico 3H-8-DPAT y al descubrimiento de los efectos antidepressivos y ansiolíticos de ligandos 5-HT_{1A} , tales como gepirona , buspirona e ipsapirona (Hamon et al , 1990a).

La distribución regional de los receptores 5-HT_{1A} se mostró en la tabla 2.2 . La máxima concentración se localiza en el gyrus dentado y la región CA1 del hipocampo

y en el núcleo del rafe (Hoyer et al , 1986) .

Son de localización presináptica en los núcleos dorsales del rafe y de localización postsináptica en el resto de las localizaciones .

Se ha estimado su vida media en 2,3 días.

Tienen un peso molecular de 60kda . Se ha identificado, mediante técnicas de biología molecular , una subunidad que consiste en una cadena de 421 aminoácidos con 7 dominios transmembranosos hidrofobicos , como los observados en los receptores acoplados funcionalmente con la proteína G . Los residuos aminoácidos glicosilados parecen estar localizados en la región N terminal extracelular de la proteína del receptor , en tanto que los lugares potenciales para la fosforilación por varias quinasas se localizan en la tercera asa intracelular , que es la que está probablemente involucrada en la subunidad del receptor asociada con la proteína G . Los dos dominios localizados en la porción N terminal de la molécula proteica y en la tercera asa intracelular son muy selectivos para el receptor 5HT_{1A} (Hamon et al , 1990b). Estos autores han observado que la inactivación in vivo de las proteínas G_i y G_o por una inyección intracerebroventricular de la toxina pertussis produce una reducción significativa de la alta afinidad en la unión de 3H-OH-DPAT en el hipocampus de rata . Este efecto concierne a la fracción de la unión de 3H-OH-DPAT que puede ser eliminada

por nucleótidos de guanina , es decir , a la relacionada con el acoplamiento funcional de los receptores 5HT1A con proteínas Gi/Go. Esto sugiere que la proteína G endógena asociada con los receptores 5-HT1A probablemente pertenece a una de estas familias de proteínas G .

Se ha descrito un acoplamiento negativo con la adenilato ciclasa vía las proteínas Gi/Go (De Vivo y Maayani , 1986) , así como un efecto estimulante de la adenilato ciclasa , que sugiere la asociación de los receptores 5-HT1A con la proteína Gs (Markstein et al , 1986). Por otra parte , ha sido sugerido el probable estímulo de la fosfolipasa C a cargo de los receptores 5-HT1A (Hamon et al , 1990) lo que supondría que los subtipos de receptores 5-HT1A pueden asociarse con distintos mecanismos de transducción (actividad adenilato-ciclasa y metabolismo del fosfoinositol) vía diferentes proteínas G (Hamon et al , 1990) . Además existe un control directo de los canales del K⁺ por las proteínas Gi/Go asociadas a los receptores 5-HT1A (Nicoll , 1988). Estos receptores aumentan la conductancia del K⁺ vía la interacción del receptor con la proteína G , sensible a la toxina Pertussis . Tanto los receptores 5-HT1A asociados a la adenilato ciclasa , como los asociados con los canales de K⁺ se localizan postsinápticamente en las células diana de las proyecciones serotoninérgicas del hipocampo de rata (Hamon et al , 1990).

Los receptores 5-HT_{1A} están sujetos a mecanismos de adaptación , tales como desensibilización en los autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos , tras el tratamiento con IMAO (Blier P y De Montigny , 1985) , con inhibidores de la recaptación serotoninérgica (Chaput et al , 1986) y con gepirona , agonista 5-HT_{1A} directo (Blier y De Montigny , 1987) . En los receptores postsinápticos, los hallazgos tras el tratamiento con antidepresivos tricíclicos son contradictorios . Algunos autores han encontrado hipersensibilidad (Blier et al , 1988), en tanto que otros autores refieren hiposensibilidad en las mismas condiciones farmacológicas (Rowan y Anwyl , 1985).

2.2.9.3.2 RECEPTORES 5-HT_{1B}

En la rata , el sitio que muestra alta especificidad por la 5-HT y por el RU 24969 y relativamente baja por el LSD y el 8-OH-DPAT se ha designado el receptor 5-HT_{1B} . Este lugar , así definido farmacológicamente , parece ser especie específico . Puede ser demostrado en cerebro de rata y ratón , pero no en cerdo de Guinea , vaca , pollo, tortuga, rana o cerebro humano.

Está acoplado negativamente a la actividad de la adenilatociclasa . Bouhelal et al en 1988 demostraron que este receptor inhibe el estímulo de la adenilatociclasa dependiente de la forskolina .

Funciona como autorreceptor serotoninérgico que regula

el metabolismo , la síntesis y liberación del neurotransmisor , actividad que desempeña el subtipo 5-HT_{1D} en las especies en las que no se ha descrito en el S.N.C., Gonzalez-Heydrich y Peroutka, 1990 . Por otra parte , los heterorreceptores serotoninérgicos localizados en las terminales colinérgicas también pertenecen al subtipo 5-HT_{1B} (Middlemiss y Huston , 1990) .

Estos receptores además potencian la contracción de la lámina de la vejiga urinaria del ratón . De localización presináptica en la vena cava de rata , inhiben la liberación de N A en esta localización . Se han implicado también en la hipofagia mediada por la 5-HT, en la erección peneana , en la termorregulación y en el comportamiento de ratones aislados socialmente (Middlemiss y Huston , 1990).

2.2.9.3.3 RECEPTOR 5-HT_{1D}

Este receptor fué descubierto por Heuring y Peroutka en 1987 en cerebro bovino . Presenta afinidad por la 5-HT , por la 5-carboxiamidotriptamina , la N,N-dimetil-5-metoxitriptamina y metergolina . En menor cuantía presenta afinidad por el pindolol y por el RU 24969 .

Se ha descrito recientemente un agente , el GR 43175 (3-(2-dimetilamino)etil-N-metil-1H-indol-5 metano sulfonamida) , que se considera el primer ligando con selectividad aunque limitada para el 5-HT_{1D} en cerebro de especies superiores . Este agente ha mostrado gran

afinidad por receptores de la familia 5-HT₁ en vena safena y arteria carótida de perro , en anastomosis arteriovenosas de gato y arteria basilar de perro y primates . La eficacia del mismo en los ataques de migraña (Doenicke et al, 1988), le convierte en sumamente interesante desde el punto de vista terapéutico .

Ha sido encontrado en cerebros de rata , paloma , cerdo , vaca y en el hombre .

Funciona como autorreceptor en las especies en las que no se han descrito los 5-HT_{1B} en cerebro . Esta población con funcionamiento como autorreceptor no supone probablemente toda la población de receptores ya que se cree se localizan tanto a nivel presináptico como postsináptico (Palacios y Dietl , 1988).

Los tipos de receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{1B} muestran una distribución paralela en el S. N. C. que se ha conservado a través de la evolución filogenética , lo que hace suponer el importante papel de la serotonina en las distintas localizaciones. Predominan en los ganglios basales , en la sustancia negra y subiculum dorsal (Hoyer et al. 1990).

Están asociados con la inhibición del estímulo de la adenilato ciclase por la forskolina .

En las localizaciones periféricas , lechos vasculares, podrían mediar la relajación o contracción dependiente del endotelio .

2.2.9.4 FAMILIA DE RECEPTORES 5-HT₂

La familia de receptores 5-HT₂ muestra relativa baja afinidad por la 5-HT y afinidad nanomolar por antagonistas serotoninérgicos como el Ketanserín , la mesulergina , la metergolina y el d-LSD .

Actualmente se admite la existencia de 3 subtipos de receptores 5-HT₂ : los 5-HT_{2A} , 5-HT_{2B} y 5-HT_{1C} .

Ha sido aislado un cDNA del receptor 5-HT₂ a partir de un cDNA clonado usando pruebas de varias secuencias de aminoácidos del receptor 5-HT_{1C} . El receptor 5-HT₂ contiene una secuencia de 449 aminoácidos y comparte una homología del 51 % con la secuencia del 5-HT_{1C} , que incluye idénticos quintos dominios transmembranosos .

La secuencia de los receptores 5-HT₂ humanos difieren en un 10% de la de los receptores 5-HT₂ del cerebro de rata.

La clase de lugares 5-HT₂ ha sido estudiada profundamente debido a la existencia de potentes y selectivos antagonistas . Se marcan con la 3H-espiperona , 3H-LSD , 3H-mianserina , 3H-ketanserina , 3H-mesulergina , 125 I-LSD y N1-metil-2-125 I-LSD. La mayor densidad de receptores 5-HT₂ se encuentra en el cortex y en el caudado (Peroutka et al , 1990) .

Se ha sugerido que el receptor 5-HT₂ puede tener múltiples estados de afinidad . Cuando se usan antagonistas como 3H-espiperona o 3H-ketanserín , el GTP no afecta a su

unión . En tanto que los antagonistas compiten con el 3H-ketanserín de un modo monofásico , las curvas de competición de los agonistas son complejas y no pueden describirse desde un modelo de un único sitio . El GTP afecta a las curvas de competición de agonistas pero no de antagonistas . Desde el desarrollo de potentes radioligandos agonistas que han sido usados para marcar los receptores 5-HT2 en cerebro de rata , como el 3H-DOB y el 125 I-DOI , han surgido importantes observaciones : a/ Existe una importante correlación entre la distribución regional de los lugares que se marcan por el 3-ketanserín y por el 3H-DOB a pesar de que existen menos lugares que se marcan por el agonista . b/ El GTP inhibe la unión de agonistas y no afecta la de antagonistas . c/ Los agonistas presentan una potencia para inhibir la unión de los ligandos de 10 a 400 veces mayor cuando los 5-HT2 se marcan con 3H-DOB que cuando se marcan por 3H-ketanserín . Los antagonistas muestran afinidades similares . Estas observaciones pueden sugerir la existencia de varios subtipos de receptores 5-HT2 o que la unión de agonistas a los receptores refleja la formación de complejos ternarios que pueden ser inhibidos por el GTP (Frazer et al 1990) .

Estudios recientes sugieren que el alucinógeno 3H-DOB (4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina) marca un subtipo de receptor 5-HT2, el 5-HT2A . Este tipo coincide con la

población de receptores 5-HT₂ que refleja el componente de alta afinidad aparecido en la curva de competición de la serotonina con el 3-H-ketanserín en membranas corticales humanas y de rata que se marca también por el 77Br(-)DOB.

La otra subpoblación que marca el 3H-Ketanserín en membranas humanas , de rata y bovinas ha sido designada 5-HT_{2B} .

Los receptores 5-HT₂ están asociados a la hidrólisis del fosfoinositol . Otros tejidos , como la aorta torácica de rata, células cultivadas de músculo liso de aorta bovina y las plaquetas modulan la hidrólisis del fosfoinositol a través de receptores que parece pertenecer al tipo 5-HT₂. Los antidepresivos tricíclicos reducen tanto los 5-HT₂ como la hidrólisis del fosfoinositol (Peroutka et al , 1990).

El estímulo de receptores 5-HT₂ con agonistas en los mamíferos causa efectos motores tales como movimientos en sacudida de la cabeza , convulsiones tipo clónicas en roedores , alucinaciones en humanos y vasoconstricción y agregación plaquetaria . La administración de antagonistas bloquea dichos efectos, pero en sí misma no produce ningún efecto subjetivo aparente , como tampoco en el comportamiento ni en el sistema motor . Sin embargo, los antagonistas 5-HT₂ incrementan el sueño de ondas lentas y se han comunicado efectos beneficiosos en alteraciones circulatorias , en la distimia y en los síntomas negativos de la esquizofrenia . El tratamiento crónico de roedores

con varios antagonistas 5-HT₂ causa hiposensibilización anormal en los 5-HT₂ (Leysen y Pawels en 1990) . De estas observaciones, los autores mencionados sugieren que los receptores 5-HT₂ probablemente reciben una estimulación fisiológica muy baja en condiciones fisiológicas . El bloqueo agudo no altera esta situación , lo que puede justificar la ausencia de efectos observables directos con antagonistas 5-HT₂ .

Debido a la escasa estimulación habitual , podrían encontrarse en estado de supersensibilidad , que no se incrementaría con el bloqueo crónico o la denervación . Frente a los efectos negativos que se desarrollan con la estimulación agonista , aparece como mecanismo de defensa una rápida y profunda desensibilización .

RECEPTORES 5-HT_{1C}

Como los receptores 5-HT₂ , estimulan la producción de fosfatoinositol , la movilización del calcio y de los canales de Cloro . Los estudios con biología molecular han confirmado la similitud en la secuencia de ambos tipos de receptores . Pertenecen, junto con los 5-HT_{1A} , a la familia de receptores acoplados a la proteína G (Hoyer et al 1990) .

Inicialmente los 5-HT_{1C} fueron descubiertos a través del análisis de autorradiogramas de cortex de cerdo y en el plexo coroideo .

Se marcan con 3H-5HT , 3H-mesulergina , 123I-LSD o 3H-SCH 23390 . Muestran alta afinidad por la 5-HT , metisergida y mianserina y relativamente baja por 8-OH-DPAT, RU 24969 y espiperona (Gonzalez-Heydrich y S J Peroutka , 1990) .

Los receptores 5-HT_{1C} se localizan con una proporción superior 10 veces a otras localizaciones cerebrales en el plexo coroideo (capa de células epiteliales) . Por otra parte , técnicas de biología molecular han demostrado que el mRNA de los 5-HT_{1C} se distribuye ampliamente en otras regiones cerebrales, tales como el sistema límbico : hipocampo , septum, amígdala , núcleo olfatorio , núcleo endopiriforme, cortex cingular y cortex piriforme . Otras localizaciones destacables incluyen el hipotálamo , núcleos motores y el subtálamo además del cordón espinal . El RNAm del receptor 5-HT_{1C} también se ha encontrado en las áreas celulares serotoninérgicas y catecolaminérgicas (Hartig et al , 1990) .

Estas observaciones sobre la distribución regional de los receptores 5-HT_{1C} sugiere en opinión de Hartig et al en 1990 las posibles funciones en las que podrían intervenir los receptores en estudio: los del sistema límbico jugarían un papel en el humor, en el comportamiento (se ha demostrado un efecto ansiogénico con agonistas 5-HT_{1C} en tests de interacción social) y en la alucinogénesis, la localización hipotalámica hace sospechar

su implicación en el sueño , apetito (disminuyendo el mismo según estudios recientes) , termorregulación, comportamiento sexual y función neuroendocrina . Además los localizados en los núcleos motores parecen producir hipoactividad . Sin embargo , dada la ausencia en este momento de agentes específicos 5-HT_{1C} , el papel de los receptores 5-HT_{1C} en cualquier patología psiquiátrica o neurológica permanece como pura conjetura (Gonzalez-Heydrich y Peroutka , 1990) .

En el plexo coronoideo , a través de los segundos mensajeros cGMP y fosfoinositol inhibe la formación de LCR, vía la interacción con canales de sodio . Por otra parte , parecen mantener un importante papel en el mantenimiento de la función y crecimiento celular cerebral, a través de la regulación de la síntesis y secreción de transferrina (Tsutsumi M M et al , 1989).

2.2.9.5 FAMILIA DE RECEPTORES 5-HT₃

Los receptores 5-HT₃ coinciden con los receptores tipo M de Gaddum y Picarelli implicados en la contracción del ileum de cerdo de Guinea . Estos receptores median también la taquicardia inducida por la serotonina en el corazón aislado de conejo (Fozard et al , 1978) .

Se han localizado en el músculo liso , terminaciones simpáticas y parasimpáticas , plaquetas y áreas corticales y postrema del SNC .

En estos tejidos , la serotonina causa una rápida despolarización de membrana que se desensibiliza rápidamente con la exposición repetida . La despolarización se asocia con una corriente de entrada de Na^+ . En preparaciones de plexo submucoso de cerdo de Guinea , Derkach et al en 1989 , han encontrado dos canales iónicos con distinta conductancia que se activan en respuesta a acción agonista 5-HT₃ . En opinión de Tyers en 1990, aún se requiere investigaciones para delimitar si se trata de distintos subtipos de receptores o si ambos canales se asocian al mismo receptor 5-HT₃ .

El GR 65630 se comporta como agonista específico . El zacropide , ICS 205-930 , el ganisetron (BRL 43694) , ondasetron (GR 38032) y MDL 72222 se comportan como antagonistas . Presentan afinidad inespecífica la 5-HT , la dimetil 5-hidroxitriptamina y la fenilbiguanida . Los 5-HT₃ se marcan con los ligandos 3H-GR65630 , el 3H-ICS 205-930 y el 3H-zacopride .

La serotonina se ha involucrado en la regulación presináptica de la liberación de otros neurotransmisores y la atención ha recaído en los receptores 5-HT₃ (Marsden, 1991) . Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los receptores 5-HT₃ producen la liberación de dopamina en el estriado e inhiben la liberación de acetilcolina en el estriado y en áreas mesolímbicas . Esto podría estar en relación con los efectos antiesquizofrénicos vistos en

animales , así como con la mejoría cognitiva que aparece con los antagonistas 5-HT₃ (ondansetron , zacopride y ganisetron) . En opinión del mismo autor , los efectos ansiolíticos de dichas drogas , pudieran tener también que ver con una acción presináptica .

Por otra parte , los estudios en experimentación animal sugieren la utilidad terapéutica de los antagonistas 5-HT₃ en los trastornos por abuso de sustancias . Dichos fármacos reducen las consecuencias en el comportamiento de la privación de benzodiacepinas , alcohol , nicotina , cocaína , morfina y anfetamina en ratas sometidas a tratamiento crónico con dichas sustancias (Costall et al, 1988) . La serotonina , por tanto , pudiera influir, a través de su acción en los sistemas mesolímbicos dopaminérgicos , en los mecanismos de mantenimiento de la dependencia psicológica .

Los antagonistas 5-HT₃ reducen además eficazmente las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia .

Los receptores 5-HT₃ se han implicado en la respuesta dolorosa dependiente de la serotonina .

Aunque se ha señalado que distintas acciones dependientes de los receptores 5-HT₃ pudieran derivar de la existencia de distintos subtipos de receptores , bradicardia por vía vagal y acción nociceptiva por activación del subtipo 5-HT_{3A} , regulación a nivel postganglionar en la liberación de DA y de NA en las neuronas

simpáticas y parasimpáticas por activación de receptores 5-HT_{3B} y acción sobre la emesis por actividad de receptores 5-HT_{3C} , la sugerencia de la existencia de varios subtipos de receptores 5-HT₃ no ha recibido una aceptación general. Tyers en 1990 , encuentra explicaciones alternativas a las diferencias observadas en las afinidades de agonistas en distintos tejidos. Por ejemplo , las distintas afinidades referidas obtenidas en el ileum de cerdo de Guinea y corazón de conejo , están mediadas indirectamente por la liberación de otro neurotransmisor . Las diferencias encontradas entre las afinidades de los antagonistas en distintos tejidos pudieran , por otra parte , deberse a diferencias especie específicas .

2.2.9.6 SISTEMAS DE SEGUNDOS MENSAJEROS Y RECEPTORES

Los sistemas efectores que ligan el tipo de receptor con la respuesta fisiológica pueden ser bioquímicos o pueden involucrar la asociación directa con un canal catiónico de membrana (K⁺).

Existen receptores acoplados a la adenil-ciclasa positiva y negativamente .

La información desde los receptores se transduce a través de mecanismos acoplados a dichas estructuras . El acoplamiento desde el sitio de reconocimiento al efector bioquímico ocurre a través de las proteínas G (ver más

adelante) . El sistema efector influye en la fisiología celular introduciendo modificaciones en la conductancia , bien directamente o a través de la producción de segundos mensajeros que pueden movilizar Ca^{++} intracelular o activar proteínas quinasas .

Desde el ATP se produce , por acción de la adenilato ciclasa , el AMPc . Este segundo mensajero trabaja a través de proteínas quinasas que fosforilan fosfoproteínas que intervienen en distintas funciones celulares tales como el metabolismo de carbohidratos, la liberación de neurotransmisores y la conductancia iónica . Por ejemplo, el acoplamiento negativo con la adenilato-ciclasa conlleva al aumento de la conductancia del K^{+} , y por tanto , disminuye la entrada de Ca^{++} .

El segundo mensajero fosfoinositol actúa a través de los productos de su hidrólisis : diacilglicerol e inositol trifosfato. Dichos compuestos incrementan el Ca^{++} intracelular o activan proteínas-quinasas específicas de un modo similar al sistema de adenil-ciclasa (Marsden , 1991).

Se han relacionado con la actividad de la adenilato ciclasa los siguientes tipos de receptores: 5-HT_{1A} , 5 - HT_{1B} y 5-HT_{1D} . Existen varias líneas de evidencia que sostienen la importancia de la proteína G en el acoplamiento de los receptores serotoninérgicos y la adenilato ciclasa : tanto el estímulo como la inhibición

de la adenilato ciclasa son dependientes de la presencia de GTP . El GTP y sus análogos no hidrolizables afectan a la unión de los agonistas serotoninérgicos a los sitios de reconocimiento de estos receptores . La proteína G sensible a la toxina pertussis participa en la respuesta de la adenilato ciclasa mediada por activación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}. Dado que la ribosilación del ADP por la toxina pertussis involucra a varias proteínas G , el tipo de proteína G que acopla cada tipo de receptores 5-HT₁ con la adenilato ciclasa no se conoce todavía (Frazer et al , 1990) .

La familia de receptores 5-HT₁ ha sido ligada a la modulación de la adenilato ciclasa vía la la proteína G_i sensible a la pertussis . El GTP y el GDP inhiben la unión de 3H-8-OH -DPAT a los 5-HT_{1A} . La 5-HT , 3H- 8-OH-DPAT y d-LSD inhiben el estímulo de la adenilatociclasa por la forskolina .

Los agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B} , los agentes 5-HT , 5-CT , RU 24969 y CGS 12066 B , inhiben la actividad de la adenilatociclasa inducida por la forskolina . La inhibición revierte con cianopindolol , propanolol y metergolina.

En presencia del GTP los agonistas 5-HT_{1D} , la 5-HT, 5-CT y la 5-metoxitriptamina inhiben la adenilato ciclasa, inhibición que revierte con el antagonista metiotepin .

Por otra parte , el receptor 5-HT_{1C} , perteneciente

a la familia 5-HT₂ , está ligado a la modulación del metabolismo del fosfoinositol . La 5-HT estimula el recambio del fosfoinositol en el plexo coroideo , respuesta al parecer , mediada por los receptores 5-HT₂ (rev. de Peroutka et al , 1990)

ESQUEMA DE LA RELACION DE SEGUNDOS MENSAJEROS Y TIPOS DE RECEPTORES :

1 / Receptores ligados a la formación de AMPc :
Se ha demostrado que la activación del receptor 5-HT_{1A} estimula la producción de AMPc .También se incluye en este grupo el receptor 5-HT₄ descrito por Dumius et al .

2 / Receptores ligados a la inhibición de la formación de AMPc: Se han asociado con la inhibición de la formación del AMPc los subtipos de receptores 5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

3 / Receptores ligados a la hidrólisis del fosfoinositol :Se han relacionado con el metabolismo del fosfoinositol los subtipos de receptores 5-HT_{1C} y 5-HT₂ (Frazer et al , 1990).

2.2.9.7 FUNCIONES GENERALES DE LOS DISTINTOS TIPOS DE RECEPTORES

En general la activación de la familia de receptores 5-HT₁ produce efectos inhibitorios présinápticos neuronales

y la relajación del músculo liso, aunque ocasionalmente produce contracción del mismo.

La activación de los receptores 5-HT_{1A} produce una corriente de iones de K⁺ que causan una hiperpolarización neuronal en el rafe y en hipocampo . La activación de los receptores 5-HT_{1A} se ha asociado también con la producción de hipotermia y del síndrome motor serotoninérgico . En la periferia la activación de este receptor produce la contracción de la arteria basilar canina inducida por la 5-HT .

La función más aceptada de los receptores 5-HT_{1B} es la de funcionamiento como autorreceptor presináptico que inhibe la liberación neuronal de serotonina , especialmente en condiciones de altas frecuencias de estimulación nerviosa serotoninérgica. En las especies en las que no se ha descrito el subtipo de receptor 5-HT_{1B} en el SNC (como por ejemplo en conejo , cerdo de Guinea , ternero y en el hombre) , el funcionamiento como autorreceptor se ha relacionado con el subtipo 5-HT_{1D} .

El receptor 5-HT_{1B} se ha implicado en el efecto mutágeno inducido por la 5-HT en cultivo de fibroblastos.

En el S.N.C. , el subtipo de receptores 5-HT_{1C} se localiza fundamentalmente en el plexo corioideo y se ha relacionado con la producción de transferrina , que es el constituyente mayor de la fracción beta-globulina del LCR.

Los receptores clasificados originalmente como pertenecientes a la clase D se localizan en el músculo liso intestinal y los clasificados como M se localizan en los nervios entéricos . También se localizan en la periferia los receptores 5-HT_{1P} descritos por Gershon en la lámina propia de la mucosa y de la submucosa intestinal así como en el plexo mesentérico . El estímulo de estos últimos receptores produce una despolarización lenta de las células tipo II / AH del plexo mesentérico con un incremento en la resistencia de entrada . Los estudios con radioligandos han demostrado la existencia de receptores del mismo tipo en la piel y en el corazón . Aún está por dilucidar la previsible importante función fisiológica de este tipo de receptores periféricos en las localizaciones no intestinales.

Las funciones fisiológicas asociadas con la activación de los receptores 5-HT₂ incluyen : contracción del músculo liso , incremento de la permeabilidad vascular con un posible papel en la formación de edema , agregación plaquetaria , movimientos de sacudida de cabeza en roedores y probablemente efectos contrapuestos a los receptores tipo 5-HT₁ de modo que el bloqueo de receptores tipo 5-HT₂ aumenta la inhibición medida electrofisiológicamente de la 5-HT sobre el SNC .

La activación de los receptores 5-HT₃ produce despolarización y liberación del neurotransmisor en los nervios

entéricos del intestino delgado y en las neuronas autonómicas postganglionares . Su activación en las neuronas sensoriales puede producir dolor e irritación . El aumento en la conductancia de la membrana se asocia a la apertura de un canal de conducción no selectiva de cationes monovalentes debido al acoplamiento de este receptor con un canal iónico . Su respuesta no parece estar mediada por segundos mensajeros . En el SNC estos receptores se consideran como mediadores de efectos en el comportamiento (Frazer et al , 1990).

2.2.9.8 UTILIDAD TERAPEUTICA DE AGENTES SELECTIVOS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE RECEPTORES SEROTONINERGICOS

Los agonistas serotoninérgicos y agonistas parciales 5-HT_{1A}, especialmente la buspirona es eficaz como ansiolítico en la ansiedad generalizada y en las disfunciones sexuales asociadas a la misma, en la depresión y en el alcoholismo .

El agonista selectivo 5-HT_{1D} , sumatriptán , es eficaz en el tratamiento agudo de la migraña .

Los ensayos clínicos con dos antagonistas de receptores 5-HT₂ , mianserina y nefazodona , apoyan su eficacia como antidepresivos y en la ansiedad generalizada aunque no en los ataques de pánico . La metisergida , el pizotifén , la ciproheptadina y el lisuride (antagonistas de los receptores 5-HT₂) previenen de modo eficaz los

ataques de migraña . La ciproheptadina incrementa el peso en la anorexia sin bulimia . La ritanserina aumenta el sueño de ondas lentas . El ketanserín se está estudiando en diversas enfermedades cardiovasculares .

Los antagonistas de los receptores 5-HT₃ , como el ICS 205-930 , MDL 72222 , BRL 24924 o el ondansetrón reducen de modo eficaz las náuseas y vómitos inducidos por el tratamiento con drogas citotóxicas o por radiación . El MDL 72222 está siendo estudiado como agente antimigrañoso .

En el tratamiento de las alteraciones gastrointestinales del síndrome carcinoide se han usado agentes como la ciproheptadina, la metisergida y el ICS 205-930 (Gonzalez-Heydrich y Peroutka, 1990).

2.2.10 NEUROENDOCRINOLOGIA SEROTONINERGICA

La implicación del sistema serotoninérgico en el control neuroendocrinológico ha sido sospechada desde hace tiempo .

Las neuronas serotoninérgicas estimulan la secreción de varias hormonas , entre las que se incluyen el CRH que estimula la secreción de ACTH en la pituitaria que a su vez estimula la secreción de cortisol de la corteza adrenal , la beta-endorfina, la prolactina , la renina y la vasopresina . Al menos en ciertas condiciones experimentales inhiben la secreción de LH . La acción sobre la GH es más controvertida . Los estímulos serotoninérgicos que llegan

al núcleo supraquiasmático juegan un importante papel en el control rítmico de la LH , PRL, ACTH y TSH (Di Sciullo et al , 1990) .

Estudios farmacológicos recientes sostienen que la 5-HT puede actuar directamente en las neuronas hipotalámicas que sintetizan CRH , dado que la administración del inhibidor de la recaptación serotoninérgica , fluoxetina, aumenta la CRH y la vasopresina en la circulación portal de la hipófisis de la rata. La 5-HT también induce la liberación de CRH del hipotálamo en estudios " in vitro ". Las neuronas hipotalámicas que producen CRH se localizan en el núcleo paraventricular que recibe una moderada inervación serotoninérgica que se originan en los núcleos del rafe . Los axones serotoninérgicos se distribuyen y arborizan de modo más prominente en el subnúcleo parvocelular que en las unidades magnocelulares del núcleo

Las terminales serotoninérgicas forman sinapsis axo-dendríticas y axo-somáticas con las neuronas que contienen CRH (Lesch et al , 1990) .

En animales existe una considerable evidencia de que la serotonina incrementa la secreción de prolactina . Esta acción ocurre probablemente vía la estimulación del factor liberador de prolactina por neuronas serotoninérgicas originadas en los núcleos medios y dorsal del rafe . Los cuerpos celulares serotoninérgicos que median la secreción de la renina y de la prolactina desde el rafe mesencefálico

proyectan sus axones al hipotálamo , particularmente al núcleo paraventricular , donde las neuronas serotoninérgicas también estimulan la secreción de CRH (Van De Kar et al , 1989) .

Así como las interacciones entre las vías monoaminérgicas cerebrales y la secreción hormonal han sido ampliamente estudiadas en animales , en el hombre , la investigación del papel de la serotonina en la liberación de hormonas de la pituitaria está necesariamente limitada a la medida de los efectos de las drogas que aumentan o disminuyen la función serotoninérgica . Existen una serie de dificultades inherentes a dichos estudios como son la escasez de compuestos con acción específica hasta fechas muy recientes especialmente en lo que concierne a antagonistas , que suelen tener propiedades mixtas . Por otra parte, los investigadores habitualmente usan muestras de individuos con un número muy pequeño , a lo que se añaden los efectos indeseables que surgen cuando se incrementa la función serotoninérgica como son malestar gastrointestinal con frecuente aparición de náuseas , y síntomas psicológicos , especialmente disforia y stress que en sí mismos pueden incrementar la función serotoninérgica , Cowen y Anderson , 1986 .

No obstante todo lo comentado , la determinación de los efectos neuroendocrinos periféricos ocasionados por la administración de drogas que actúen sobre la función

serotoninérgica , constituye una estrategia prometedora en la evaluación de dicha función (Van Praag , 1986) .

Las pruebas propuestas han sido revisadas por Lopez-Ibor et al en 1988 . Incluyen la utilización de preparados que actúen como precursores de la síntesis triptófano p.o (Koyama y cols , 1986) y triptófano I/V (Henninger y cols , 1984) , 5-HTP (Meltzer y cols , 1984 y Koyana y cols , 1986) y el L-5HTP (Charney et al , 1982) ; Las de agonistas directos como quipacina (Parati y cols , 1980) y m-CPP (Brewenton y cols , 1986) y N,N dimetiltriptamina ; las de bloqueadores de la síntesis como PCPA (Brewenton et al , 1986) ; bloqueadores de la recaptación como la clorimipramina (Lopez-Ibor , 1988), zimelidina (Holsboer et al , 1983) , fenfluramina , Siever y cols , 1984 , que también es un agente liberador y fluoxetina (Masala et al , 1979 ; Von Bardleben et al, 1986); los bloqueadores de los receptores como metisergida, metergolina, ciproheptadina y Ketanserín y los IMAO tipo A como pirlindol (Demisch y cols , 1986) . Las respuestas hormonales más frecuentemente estudiadas son las de prolactina , cortisol y hormona de crecimiento .

Kuhn et al en 1981 estudiaron el efecto de la toxina serotoninérgica 5,7 dihidroxitriptamina en el control serotoninérgico de la prolactina en ratas . La administración intratecal de 5,7 DHT conlleva una potenciación de la respuesta al 5-hidroxitriptófano (5-

HTP) cuando los animales se estudian 30 días después . La concentración de serotonina en los cerebros de los animales tratados con 5,7 DHT alcanza niveles máximos y permanece elevado más tiempo que el grupo control tratado sólo con 5-HTP . El incremento en la concentración de prolactina que sigue a los agonistas serotoninérgicos quipazina o 5-metoxi-N,N -dimetiltryptamina o al bloqueante de la recaptación serotoninérgica fenfluramina , también se potencia por el pretratamiento de las ratas con el 5,7 DHT. Estos datos sugieren en opinión del autor que tanto la supersensibilidad de los receptores serotoninérgicos como la ausencia de los sitios de recaptación contribuyen al incremento de la respuesta al 5-HTP que sigue al pretratamiento con 5,7 DHT .

También en ratas , Van de Kar et al en 1985 , estudiaron la secreción de cortisol y de prolactina ante el estímulo de la fenfluramina . El pretratamiento de las ratas con fluoxetina o indalpina inhibieron la secreción de prolactina . El pretratamiento de las ratas con l-tryptófano potenció el efecto de la dosis submáxima de fenfluramina en la prolactina . Ninguna manipulación previa modificó la secreción de cortisol , por lo que los autores concluyen que el estímulo de la secreción prolactinémica mediado por la fenfluramina se debe a la interacción con las vías serotoninérgicas , pero el estímulo de la secreción del cortisol no .

En el hombre , la administración oral de drogas que incrementen la función serotoninérgica falla en la obtención de elevaciones consistentes de la prolactina . Es decir no se obtienen resultados concluyentes tras la administración oral de L -triptófano , 5-hidroxitriptófano, quipacina , zimelidina (Syvälahti et al , 1979) y clorimipramina . Una notable excepción es la administración de fenfluramina que tras una única dosis de 60mg produce un incremento en la secreción de prolactina (Coccaro et al, 1989). Ayuso et al en el mismo año han demostrado incremento en dicha hormona en un grupo de sujetos sanos tras la administración de 80 mg orales de fluoxetina . Masala et al en 1979 habían constatado incremento en la liberación de prolactina inducida por la insulina tras tres días de tratamiento con 30 mg de fluoxetina en un grupo de varones sanos .

Sigue un notable incremento en la secreción de prolactina a la administración intravenosa de l- triptófano (Charney et al, 1982) y al 5-HTP y a la clorimipramina (Laakmann et al , 1984). Nurnberger et al , en 1989 por su parte , han comunicado incremento en la concentración de prolactina tanto en pacientes bipolares en estado eutímico como en sujetos sanos utilizando como estímulo el triptófano i/v . Los antagonistas serotoninérgicos , metisergida , metergolina y ciproheptadina disminuyen la PRL basal . Sin embargo , las dos primeras drogas men-

cionadas , tienen propiedades agonistas dopaminérgicas y la tercera tiene también actividad antihistaminérgica y anticolinérgica , lo que dificulta la interpretación de los resultados (Cowen y Anderson, 1986) .

La administración de L-triptófano intravenoso , a dosis iguales o superiores de 5g produce un incremento proporcional a la dosis en la prolactina y en el GH con mínimos efectos secundarios . Se cree que este efecto se debe a la capacidad del L-triptófano de incremento en el metabolismo serotoninérgico . Sin embargo , existen dudas en la interpretación de estos resultados dado que dicha manipulación farmacológica conduce a una disminución en la disponibilidad de tirosina con lo que se reduce la función catecolaminérgica . Hoy se ha demostrado que el L-triptófano además de su influencia en la síntesis de serotonina , incrementa la liberación de serotonina que sigue a la estimulación del rafe (Cowen et al , 1990) .

Holsboer et al en 1983 , estudiaron el efecto de la zimelidina en el eje hipotalámico-pituitario -adrenal en un grupo de 6 sujetos sanos . Los niveles de ACTH después de la administración de 2mg de metapirona fueron mayores después del pretratamiento con 300mg de zimelidina en comparación con placebo . Midió la actividad biológica de la ACTH secretada utilizando la relación del cortisol respecto del 11-deoxicortisol . Sus resultados (incremento

del ACTH y de dicho ratio) confirman según los autores el efecto estimulante de la función serotoninérgica sobre la actividad HPA .

Los estudios realizados para determinar el efecto del triptófano sobre el ACTH y el cortisol han ofrecido resultados contradictorios . En tanto que 10g de triptófano incrementan dichos parámetros hormonales (Modlinger et al, 1980) en sujetos sanos , dosis menores de 5g de l-triptófano administrados por vía oral no los modifican (Westenberg et al , 1982) . Woolf y Lee en 1977 , con la misma estrategia que Modlinger observaron que disminuía la concentración de cortisol en plasma . Además el triptófano según estos autores aplanaba la respuesta del ACTH y del cortisol a la hipoglucemia . Por otra parte , Meltzer et al en 1984 utilizando 200mg de 5-HTP y Westenberg et al en 1982 utilizando 200mg de l-5-HTP con un inhibidor de la descarboxilasa periférica , comunicaron resultados negativos en cuanto a la capacidad del precursor de estimular la secreción de ACTH y de cortisol . Van Praag en 1986 considera que ningún test hormonal que utilice precursores como estímulo puede ser considerado como una prueba válida de la función serotoninérgica central , dado que tanto el triptófano como el 5-HTP influyen tanto en la función serotoninérgica como en la catecolaminérgica . El mecanismo más aceptado que pueda justificar el incremento hormonal que sigue a la carga de triptófano , es la disminución de

la disponibilidad de NA , debido a la competición de la tirosina y el triptófano por atravesar la barrera hematoencefálica . El eje CRF/ACTH / cortisol , que normalmente se encuentra bajo control inhibitorio beta adrenergico , pudiera sufrir "down-regulation", lo que estimularía la secreción de ACTH y de cortisol . El efecto en la función catecolaminérgica se evidencia con grandes cantidades de precursor , que por otra parte son necesarias para que se pueda observar el estímulo hormonal. Van Praag et al concluyen que en las pruebas neuroendocrinológicas es de mucho más valor la utilización de drogas con acción específicamente serotoninérgica .

Recientemente , el equipo de Stoff (1992), se plantea una serie de cuestiones referentes a la interpretación de los tests neuroendocrinos como herramienta de evaluación de la función serotoninérgica central . Entre otras cuestiones , las respuestas hormonales pueden variar en función de la edad y del sexo de los sujetos examinados así como en función de otras características individuales en la utilización del fármaco. Además influyen aspectos del estímulo , tales como el isómero usado , su selectividad sobre los sistemas de neurotransmisión y su lugar de acción a nivel cerebral . Por ejemplo , los resultados negativos encontradas en las respuestas hormonales a la dl-fenfluramina en relación con la agresión pueden deberse a que dicho compuesto evalúa

la función serotoninérgica en los circuitos hipotalámicos, en tanto que Bear en 1989 ha postulado que la disfunción cerebral en la agresión se localiza en los circuitos neuronales que conectan el cortex prefrontal y la amígdala. Por otra parte, como concluye Stoff , la respuesta de cortisol a la fenfluramina según Van de Kar et al en 1985, no se modifica por bloqueantes selectivos de la recaptación serotoninérgica , por lo que puede estar mediada por mecanismos no serotoninérgicos .

Von Bardeleben et al en 1986 , estudiaron los efectos de la fluoxetina , bloqueante selectivo de la recaptación serotoninérgica en 6 sujetos normales sobre la secreción de prolactina , GH, cortisol , LH y FSH . Sólo se elevó significativamente la secreción de cortisol . Los niveles de prolactina se elevaron si bien no significativamente .

Nuestro equipo de investigación ha demostrado que la fluoxetina incrementa la concentración de prolactina y de cortisol en sujetos sanos (Ayuso et al , 1989 ; Cabranes et al, 1991) . En pacientes deprimidas , la secreción de cortisol está disminuída respecto al grupo control (Baeza et al , 1992) .

La implicación de los distintos tipos de receptores de serotonina en la secreción hormonal ha sido retomada recientemente gracias a la utilización de drogas con acción agonista o antagonista serotoninérgica con acción preferencial sobre distintos tipos de receptores .

Los antagonistas serotoninérgicos como metisergida , metergolina o ciproheptedina afectan a la secreción de prolactina inducida por el 5-hidroxitriptófano , por la succión o por los estrógenos . Sin embargo , la interpretación de los resultados obtenidos en los estudios con los agentes mencionados se complica, dada su inespecificidad . Por ejemplo , la metisergida y la metergolina además de unirse a receptores dopaminérgicos no permiten la diferenciación entre los receptores 5-HT1 y 5-HT2 (Pan J T, 1989) .

Hasta la fecha , la mayoría de los estudios coinciden en que la secreción prolactinémica está mediada por receptores del tipo 5-HT1B o del tipo 5-HT2 . En la regulación de la secreción de ACTH mediada por la serotonina interviene la actividad de los receptores 5-HT1A, 5-HT1B y 5-HT2 . En la secreción de renina y de vasopresina se han implicado a los receptores 5-HT2 :

Van de Kar en 1989 , con objeto de estudiar los tipos de receptores que intervienen en la secreción de corticotropina , corticosterona , prolactina y renina , estudió el efecto que producía en ratas el RU 24969 , agonista con alta afinidad para los receptores 5-HT1A y 5-HT1B . Encontró que dicha droga inducía una elevación proporcional a la dosis en la prolactina, corticosterona sérica , actividad plasmática de la renina y concentración

plasmática de renina . El pretratamiento con los bloqueantes 5-HT₂, ritanserina y LY53857 inhibe el estímulo en la secreción de renina , sin afectar a la secreción de PRL , por tanto se excluye la participación de receptores 5-HT₂ en la secreción de prolactina . Junto con otros datos aportados la literatura , los autores consideran que intervienen el tipo 5HT₂ en la secreción de renina , el 5-HT_{1B} en la de prolactina y los 5-HT_{1A} y probablemente 5-HT₂ en la de ACTH/corticosterona . En este mismo trabajo, concluyen que los receptores implicados en la secreción hormonal están localizados postsinápticamente , después de estudiar la respuesta hormonal tras la inyección de RU 24969 en ratas con lesión química de los tractos serotoninérgicos con 5,7 dihidroxitriptamina . Por otra parte , el desplazamiento de las curvas de dosis-respuesta del RU 24969 para la secreción de prolactina , corticotropina , corticosterona y renina hacia la izquierda en la condición experimental de lesión química de las vías serotoninérgicas sugiere que se dan fenómenos de hipersensibilidad en los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} y 5-HT₂ . Los mecanismos que pueden subyacer al desplazamiento hacia la izquierda de las curvas dosis/respuesta después de la lesión por inyección de la neurotoxina serotoninérgica 5,7-DHT incluyen : 1 Incremento de la densidad de los receptores en las células diana . 2 Aumento del número de receptores que varían de un estado de baja afinidad a otro

de alta afinidad y 3 Mayor eficacia del acoplamiento funcional de los receptores serotoninérgicos a sus segundos mensajeros .

Di Sciullo et al en 1990 estudiaron la implicación de los receptores 5-HT_{1A} en las secreciones hormonales de la pituitaria. Para ello examinaron el efecto que producían dos agonistas 5-HT_{1A} selectivos : el 8OHDPAT (8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralín) y la ipsapirona . Estas drogas producen un incremento proporcional a la dosis en la secreción de prolactina , ACTH y beta-endorfina , sin afectar a la secreción de GH , TSH o LH . La participación de los receptores 5-HT_{1A} en la secreción de GH se excluyó al constatar que la administración central de 8OHDPAT estimula la secreción de PRL y de beta-endorfina de modo comparable a la inyección de 5-HT , sin afectar a la GH, en contraste con el estímulo de la secreción de GH que produce la inyección de la amina . En este estudio la máxima respuesta de la prolactina se observó a los 15 minutos de la inyección de los agonistas 5-HT_{1A} . La PRL volvía a los valores basales a los treinta minutos . La amplitud máxima de respuesta en la ACTH resultó ser significativamente menor con la ipsapirona que con la 8OHDPAT . Sin embargo , la respuesta de la PRL era similar con ambos fármacos . Dado que la ipsapirona se comporta como un agonista parcial en modelos de evaluación de las acciones postsinápticas de la 5-HT tales como la producción

del síndrome motor serotoninérgico o la inhibición del estímulo de la adenilato ciclasa dependiente de la forskolina , y que por otra parte actúa como un agonista completo en los autorreceptores somatodendríticos del rafe dorsal , cabe considerar que intervengan distintos niveles anatómicos como dianas neuronales en el control neuroendocrinológico ejercido por los receptores 5-HT_{1A} .

En esta línea , Lesch et al en 1990 , considera que dado que las lesiones de los tractos serotoninérgicos ascendentes no evitan la respuesta del ACTH ante agonistas serotoninérgicos en ratas , parece que los receptores que median la secreción de dicha hormona se localizan postsinápticamente . Por otra parte, la inyección de 5-HT en el NVP incrementa el ACTH plasmático . Estas observaciones junto con el incremento del ACTH que produce la ipsapirona (se comentará más adelante) , sugieren el probablemente importante papel desempeñado por los receptores 5HT_{1A} de las células parvocelulares del PNV en la regulación serotoninérgica de la secreción de ACTH .

Di Sciullo et al en 1990 consideran la implicación de los receptores 5-HT_{1B} en la secreción de prolactina al observar que la administración del TFMPP (1-m-trifluorometil-fenil)piperazina), agonista 5HT_{1B} y 5-HT_{1C}, se traduce en un incremento en la secreción de dicha hormona . La respuesta hormonal se mantiene más de 30 minutos .

En contraposición con la exclusión de la participación de los receptores 5-HT₂ en el control de la secreción de prolactina dependiente de la serotonina comentada anteriormente (Van de Kar et al , 1989) , están los hallazgos obtenidos por Pan y Teo en 1989 . Estos autores encontraron que el pretratamiento de ratas con los antagonistas 5-HT₂ , Ketanserina y LY53857 , disminuye significativamente la secreción de prolactina inducida por la administración de 5-HT . Sin embargo , dado que dicho tratamiento no suprime sino que atenúa la secreción hormonal , estos autores no excluyen la participación de otros subtipos de receptores además de los 5-HT₂ . A favor de la implicación de los 5-HT₂ está el bloqueo por el ketanserín del incremento prolactinéxico nocturno inducido por los estrógenos encontrado por el mismo equipo de investigación . Por otra parte , en este mismo trabajo se demuestran fenómenos de hipersensibilidad en la secreción de PRL , como se deduce del aumento en la liberación hormonal dependiente de la administración de 5-HT , tras dos días de pretratamiento con el inhibidor de la síntesis serotoninérgica p-clorofenilalanina (pCPA) .

Lesch et al en 1990 , administraron varias dosis de ipsapirona , una pirimidinilpiperazina de acción central que muestra afinidad y selectividad sobre los receptores 5-HT_{1A} , a un grupo de voluntarios sanos de ambos sexos . Estudiaron las respuestas hormonales de ACTH y de

corticosterona sérica . Observaron un incremento en el ACTH (respuesta máxima de 30 a 105 minutos de la administración de la droga) y en el cortisol sérico (respuesta máxima de 45 a 120 minutos) . El antagonista no selectivo 5-HT₁ y 5-HT₂ , metergolina , bloquea parcialmente la respuesta hormonal y el (-)pindolol , antagonista selectivo 5-HT_{1A} y no selectivo beta-adrenérgico , antagoniza la respuesta hormonal . Estos resultados vienen a señalar el papel de la actividad de los receptores 5-HT_{1A} en la secreción de la ACTH y del cortisol sérico inducido por la 5-HT . Sin embargo , considerando que los agonistas 5-HT no selectivos, tales como la quipazina , la m-clorofenilpiperazina, o la 6-clorofenilpiperazina , también incrementan la ACTH y el cortisol séricos , efecto antagonizado por los antagonistas 5-HT₂ , los autores concluyen que probablemente intervengan también los receptores 5-HT₂ , en la secreción de la hormona estudiada.

2.2.11 MARCADORES BIOLOGICOS SEROTONINERGICOS

En el apartado del abordaje dimensional en el estudio de la personalidad comentamos diversos aspectos acerca de los marcadores biológicos de los transtornos mentales . En éste, trataremos de exponer los principales marcadores propuestos en relación con la función serotoninérgica .

La enzima monoaminooxidasa (MAO) es una enzima mitocondrial presente en todos los tejidos y es responsable de

la desaminación oxidativa de los neurotransmisores endógenos y de las monoaminas exógenas . Se ha relacionado con la psicopatología la actividad de la MAO desviada , tanto por defecto , como por exceso . Dicha actividad desviada de la MAO permanece anormal en los pacientes una vez que se han recuperado así como en sus parientes , lo que sugiere que dicho dato refleja factores disposicionales y debe ser observado como un marcador biológico de vulnerabilidad a determinadas formas de psicopatología . La interpretación de los hallazgos descritos en la literatura entraña dificultades . Es posible que los valores extremos de la actividad MAO plaquetaria reflejen un imbalance en los sistemas centrales monoaminérgicos y/o neuroendocrinológicos que altera la respuesta biológica a los stressores fisiológicos o psicológicos (Schalling et al , 1987). En voluntarios sanos se ha demostrado una correlación significativa positiva entre la concentración de A5-HIA en LCR y la actividad MAO plaquetaria (Oreland et al , 1981). La actividad MAO está bajo control genético. Los niveles bajos de A5HIA asociados a niveles normales de MAO sugieren que la anomalía del sistema serotoninérgico debe ser observada como relacionada con el estado del paciente , en tanto que ambos parámetros disminuídos pudieran indicar una anomalía genética en el sistema serotoninérgico (Von Knorring et al , 1986).

Baron et al , en 1980 encontraron la actividad MAO

disminuída tanto en esquizofrénicos crónicos , como en personalidades esquizotípicas , como en sujetos normales . Sin embargo , como señala Siever en 1986 , otros estudios la han relacionado de modo más consistente con la búsqueda de emociones o la extraversión en sujetos normales . Los niveles bajos de la MAO se asocian en general a los transtornos caracterizados por incapacidad en el control de los impulsos y en la anticipación de las futuras consecuencias negativas del comportamiento , lo que Schalling entiende por psicopatología desinhibitoria , en la que incluye la psicopatía , los intentos de suicidio violentos, la adicción etílica , y la hiperactividad . Altos niveles de la actividad MAO se han encontrado en la depresión secundaria a la ansiedad respecto a otros tipos de depresión , en depresiones asociadas a la esquizofrenia , en depresión unipolar respecto a la bipolar , en estados de ansiedad así como se asocian a mayores puntuaciones en la escala de paranoia del MMPI en pacientes psiquiátricos.

El papel desempeñado por la función serotoninérgica en la enfermedad depresiva desde que fué sugerido como hipótesis por Coppen y cols en 1972 ha ocasionado la proliferación de numerosos trabajos dirigidos al estudio de marcadores biológicos serotoninérgicos en esta entidad. Sin embargo , no parece que una deficiencia serotoninérgica central sea específica a los transtornos afectivos , sino que hallazgos similares se han constatado en otros

transtornos psiquiátricos como el alcoholismo (Tollefson G D , 1989) , los transtornos de ansiedad (Pecknold J C et al , 1988) , la esquizofrenia (Kaplan R D , Man J L 1982) , los transtornos de la alimentación (Wurtman et al , 1988) y el trastorno obsesivo-compulsivo (Jenike M A et al , 1989) . Los estudios realizados hasta el momento sugieren que los índices de disfunción serotoninérgica pueden ser marcadores biológicos de las distintas enfermedades citadas .

Los estudios no limitados a categorías psiquiátricas estrictas , sugieren que la actividad serotoninérgica puede estar implicada en ciertas dimensiones psicopatológicas , independientemente del diagnóstico sindrómico o nosológico (Cronholm B , 1977) .

La evidencia disponible indica que el déficit serotoninérgico se asocia con frecuencia a conductas agresivas, suicidas e impulsivas (Coccaro et al , 1989) , y es el substrato biológico fundamental de la tendencia psicopática de la personalidad .

Destacan los hallazgos encontrados de la disminución de 5HIAA en el LCR de enfermos con depresión melancólica con conducta suicida (Traskman et al , 1981) , así como la asociación de bajos niveles de 5-HIAA con una mayor frecuencia de episodios depresivos (Asberg et al , 1984) y el hecho de que un 50 % de los pacientes con bajos niveles de 5-HIAA recuperan los niveles normales al

producirse la mejoría (Van Praag , 1983) . Dichos datos pueden sugerir que los bajos niveles de 5HIAA puedan reflejar la vulnerabilidad a padecer la enfermedad depresiva . Según Asberg et al en 1976 , el 5HIAA en LCR de enfermos depresivos muestra una distribución bimodal , el grupo de bajos niveles se caracteriza por altos índices de suicidios, que son de modo característico agresivos y violentos .

Existen otros marcadores de disfunción serotoninérgica propuestos en relación con la enfermedad depresiva como es la disminución del Bmax (nº máximo de sitios de unión de la imipramina marcada) , la respuesta hormonal anormal ante distintos estímulos farmacológicos o la disminución de la proporción de triptófano respecto de otros aminoácidos que compiten por atravesar la barrera hematoencefálica .

En el valor del Bmax se ha demostrado mayor grado de concordancia en gemelos monocigóticos que en dicigóticos.

Este parámetro se ha sometido a críticas como son la variabilidad estacional , la heterogeneidad de las plaquetas y otros problemas metodológicos , que deben ser resueltos hasta obtener una conclusión final acerca de la validez de este marcador (Bunney et al , 1986) .

Por otra parte , existe un importante grado de consenso entre los investigadores acerca del aplanamiento de la respuesta de prolactina en las depresiones endógenas

(Lopez-Ibor et al , 1989 ; Mitchel 1990) . El hecho de que otros autores (Price et al , 1989) hayan constatado que dicha respuesta se incrementa con un tratamiento antidepresivo , puede sugerir que se trata de un marcador de " estado " , a pesar de que en este estudio la normalización de la prueba endocrinológica no correlacionó con la mejoría clínica . Por otra parte , Nurnberger et al en 1990 proponen el aplanamiento en la respuesta de cortisol como marcador de vulnerabilidad de la enfermedad bipolar al encontrar este hallazgo en enfermos eutímicos.

2.2.12 SEROTONINA Y PSICOPATOLOGIA

Como señala Lecrubier en 1988 cuando propone un modelo psicobiológico para la capacidad de postergar la conducta, la función serotoninérgica se ha implicado en numerosos cuadros psiquiátricos tales como depresión , trastornos de ansiedad , esquizofrenia , psicopatía , agresividad , bulimia , alcoholismo etc . En los estudios en animales , la función serotoninérgica es la responsable de organizar la capacidad de retrasar una conducta dada y/o tolerar una condición restrictiva sin producir una respuesta en el comportamiento . Se ha señalado el papel de los efectos serotoninérgicos de los antidepresivos tricíclicos en

cuanto a la capacidad de éstos de inhibir el comportamiento muricida en animales de experimentación (Eisenstein et al, 1982). En el hombre , la serotonina es responsable de regular el control de los impulsos en el contexto de numerosos transtornos tales como el paso al acto suicida, a la conducta bulímica, a las compulsiones reiterativas , al alcoholismo etc . Los inhibidores de la recaptación serotoninérgica mejoran transnosológicamente estos transtornos .

2.2.12.1 SEROTONINA Y PERSONALIDAD

Lecubrier en 1988 , propone que ciertas entidades clínicas pueden ser consecuencia de la interrelación entre un funcionamiento limitado a nivel biológico (facilitador del paso al acto) y entre un transtorno de la personalidad. En tanto que ningún rago de la personalidad , en opinión del autor mencionado , parece ser intrínsecamente patológico , la descompensación resultante se debe a la coexistencia de la adaptabilidad de ciertas funciones mentales (carácter , personalidad) añadidas a una dificultad biológica para diferir la respuesta . En esta línea Apter et al en 1990 , aplicaron a un grupo de 60 pacientes psiquiátricos una serie de mediciones psicométricas mediante las que evaluaron la tendencia al suicidio " suicidabilidad " , la violencia potencial , la impulsividad , el humor depresivo y la ansiedad . Las

puntuaciones obtenidas en todas ellas se correlacionaban entre sí . Esto supone según los autores , que los marcadores biológicos , tales como los índices de disfunción serotoninérgica , pueden relacionarse más con dimensiones psicológicas básicas como ansiedad , humor depresivo , impulsividad y disregulación de la agresividad que con categorías nosológicas . Eaton et al en 1989 , estudiaron la relación de los trastornos de personalidad con los trastornos del eje I del DSMIII . Los sujetos con personalidad antisocial padecen más frecuentemente trastornos por abuso de alcohol y de otras sustancias pero menos frecuentemente trastornos de ansiedad generalizada. Los individuos con personalidad obsesivo-compulsiva padecen más frecuentemente trastornos obsesivos y trastornos afectivos y con menos frecuencia abusan de sustancias . Por otra parte , ha sido objeto de numerosos estudios la comorbilidad de los trastornos afectivos y la personalidad " border-line " (Levitt et al , 1989).

La evidencia convergente desde datos de experimentación animal , genética del comportamiento y clínica , sugiere que muchos desórdenes del comportamiento son , en gran parte , una característica heredada de los sistemas de neurotransmisión cerebral . Cloninger en sus trabajos de 1986 y de 1987 , propone una teoría unificada de la personalidad , en la que muestra que la mayoría de las tradicionales categorías de los trastornos de la

personalidad pueden predecirse de modo sistemático desde la estructura biogenética subyacente común a los patrones básicos de respuestas adaptativas al peligro , a la novedad y a la recompensa . Hipotetiza que existen tres dimensiones básicas de la personalidad , heredadas de un modo independiente a las que llama búsqueda de novedades, evitación del daño y dependencia de la recompensa . La dimensión de búsqueda de novedades responde a una tendencia heredada hacia actividad exploratoria frecuente e intensa excitación en respuesta a estímulos nuevos . La de evitación del daño refleja una tendencia heredada a responder intensamente a los estímulos aversivos y a aprender a evitar el castigo , la novedad y la falta de recompensa de un modo pasivo y la de dependencia de la recompensa representa una tendencia heredada a responder intensamente a la recompensa y a aprender a mantener el comportamiento . Cada dimensión sigue una distribución Gaussiana en la población y depende de un neurotransmisor. Así la activación del movimiento o búsqueda de novedades se relaciona con una alta actividad dopaminérgica , la de evitación del daño se relaciona con alta actividad serotoninérgica y la de dependencia de la recompensa con alta actividad noradrenérgica. Establece ciertas características de las categorías clásicas de los trastornos de personalidad según su modelo . La personalidad antisocial se caracterizaría por alta búsqueda de

novedades, baja evitación del daño y alta dependencia de la recompensa ; la histriónica por alta búsqueda de novedades , alta evitación del daño y alta dependencia de la recompensa , la pasivo-agresiva por altas puntuaciones en las tres dimensiones; la explosiva por alta búsqueda de novedades , alta evitación del daño y baja dependencia de la recompensa ; la obsesiva se caracterizaría por baja búsqueda de novedades , alta evitación del daño y baja dependencia de la recompensa , la esquizoide por bajas puntuaciones en las tres dimensiones ; la ciclotímica por baja búsqueda de novedades , baja evitación del daño y alta dependencia de la recompensa ; la pasivo-dependiente por baja búsqueda de novedades , alta evitación del daño y alta dependencia de la recompensa . La personalidad esquizotípica y los rasgos sensitivo-paranoides suponen un procesamiento defectuoso de la situación con independencia de la misma , por lo que debieran clasificarse entre los trastornos esquizofrénicos o paranoides . Este modelo reconcilia las aproximaciones dimensionales y categoriales de la personalidad , e implica que la estructura subyacente de los rasgos adaptativos normales es la misma que la de los maladaptativos excepto para los trastornos sensitivo-paranoides y esquizotípicos .

Salling et al , en 1987 , exploraron , en un grupo de cuarenta estudiantes universitarios , la relación funcional entre el nivel de la MAO plaquetaria y la psicopatología

analizando sus correlatos temperamentales mediante las escalas del cuestionario de personalidad de Eysenk (EPQ), el inventario de la búsqueda de sensaciones de Zuckerman y la escala de la personalidad de Karolinska (KSP). Los sujetos con valores intermedios de actividad MAO tenían mayores puntuaciones en las escalas de conformidad y menores en ansiedad y hostilidad que los grupos con MAO extrema. Los sujetos con MAO baja mostraban un patrón de mayores puntuaciones en impulsividad, medida según la KSP, en neuroticismo medida según EPQ en la ansiedad somática y en irritabilidad medidas según la KSP, en línea con los perfiles de personalidad encontrados en alcohólicos, psicópatas y personas con antecedentes de intentos de suicidio. Los valores altos de la actividad MAO correlacionaron con altas puntuaciones en psicastenia (KSP), tensión muscular y desconfianza, lo que es consistente con los hallazgos que correlacionan la MAO y la ansiedad y paranoia.

La actividad MAO plaquetaria junto con los potenciales evocados son dos rasgos biológicos que permanecen relativamente estables y se asocian con características de la personalidad. Gurrera en 1990 estudia los datos que apoyan la existencia de dos prototipos hipotéticos de personalidad, diferenciados por rasgos psicológicos y biológicos que ocupan los polos opuestos de un espectro continuo. Los patrones de potenciales evocados visuales

y la actividad MAO plaquetaria se encuentran inversamente relacionados en estudiantes , depresivos unipolares y esquizofrénicos agudos , sin embargo las máximas correlaciones entre las variables diagnósticas y psicológicas se han encontrado con la disminución de la MAO plaquetaria .

Se cree que los mecanismos subyacentes a las diferencias entre los dos prototipos de la personalidad residen en alteraciones del sistema serotoninérgico o del equilibrio entre los sistemas serotoninérgico y colinérgico, lo que no excluye la predisposición genética hacia cada prototipo de personalidad.

El hipotético modelo se basa en los más ampliamente estudiados que utilizan un sistema dimensional para explicar y clasificar la conducta humana : en ellos se incluyen el de Eysenck (introversión-extraversión) , el de Zuckerman (búsqueda de sensaciones) y el recientemente propuesto de Cloninger.

El prototipo tipo A (orientado a la acción) se caracteriza por alta búsqueda de sensaciones y novedades, extroversión y bajo nivel de evitación del peligro . En el extremo psicopatológico se correspondería con los trastornos de personalidad recogidos dentro del grupo B de la clasificación del DSM III . Coincide con el perfil psicoanalítico de la personalidad histérica . Clínicamente presentan gran labilidad emocional y exhibicionismo y en

el grado máximo impulsividad generalizada , intentos frecuentes de suicidio , alcoholismo y escasos hábitos laborales . Comparten características con la personalidad border-line y la sociopatía . La búsqueda de sensaciones se define empíricamente como " nivel óptimo de estimulación" (profundizamos más en el concepto del rasgo " búsqueda de sensaciones " al describir la escala de Zuckerman en el apartado de metodología). Se relaciona directamente con la extroversión e impulsividad . Biológicamente presentan bajo nivel de la MAO y patrón PE creciente .

El prototipo I (inhibido) muestra baja búsqueda de sensaciones y de novedades , alto nivel de evitación del peligro y rasgos de personalidad dependiente y obsesiva , lo que coincide con los perfiles psicodinámicos de naturaleza anal y oral . Clínicamente caracteriza a sujetos rígidos , ordenados y perseverantes . Presentan bajos índices de suicidabilidad y alcoholismo. Corresponde al grupo C de la clasificación DSM III R de los trastornos de la personalidad . Biológicamente la actividad MAO está incrementada y el patrón PE es decreciente(Gurrera, 1990).

Parece que existe una relación importante entre los trastornos de personalidad recogidos en el grupo C (por evitación , dependiente , obsesivo-compulsiva y pasivo-agresiva) y los trastornos depresivos . Sanderson et al, en 1992 , estudiaron la comorbilidad entre los trastornos

de personalidad y la depresión mayor , la distimia y la "depresión doble " (depresión más distimia) . El 69 % de las depresiones dobles , el 52 % de los distímicos y el 50 % de los pacientes con depresión mayor presentan trastornos de personalidad . Destaca la presencia significativa del " cluster " C , especialmente trastorno por evitación y por dependencia .

Las alteraciones serotoninérgicas encontradas en los trastornos de personalidad se exponen en el apartado de serotonina e impulsividad .

2.2.12.2 SEROTONINA Y DEPRESION

2.2.12.2.1 INTRODUCCION

La literatura aporta un número importante de datos que apoyan la hipótesis de la disfunción serotoninérgica en al menos un subgrupo de enfermedades depresivas . Tanto los datos provenientes de la clínica , como los recogidos en la experimentación animal , en estudios de estrés y de aislamiento social sugieren que una deficiencia serotoninérgica juega un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad depresiva .

La hipótesis serotoninérgica de la depresión fué sugerida por Coppen en sus trabajos de 1967 y 1972 así como por Lapin y Oxenkrug en 1969 . Estos autores consideraban que la vulnerabilidad a padecer depresión o manía estaba

en relación con el déficit serotoninérgico . Por otra parte, Aprison et al en 1977 consideraron que era la hiperserotoninergia la responsable de la vulnerabilidad a padecer la depresión . La mayoría de los autores (Meltzer et al , 1989 entre otros) abogan por el déficit a la luz de los datos sugeridos desde diversos campos .

La función serotoninérgica se ha relacionado con funciones fisiológicas como el apetito , el sueño , los ritmos circadianos y la función psicosexual que se hallan alterados en la enfermedad afectiva .

En esta entidad se han encontrado alteraciones serotoninérgicas en las plaquetas , en el plasma y en el LCR de los pacientes depresivos , así como en muestras " post-mortem " de suicidas en los que se considera que padecían enfermedades afectivas , previamente al intento de suicidio . Otros datos a favor de la implicación serotoninérgica provienen del hallazgo de disminución del 5-HIAA en LCR de deprimidos con intentos violentos de suicidio , de alteraciones neuroendocrinológicas que se achacan a disfunción serotoninérgica sobre las que nos detendremos en esta revisión , así como de la eficacia como antidepresivos de fármacos que incrementan la disponibilidad de serotonina en la sinapsis .

Los mecanismos causales del déficit serotoninérgico incluyen la disminución del precursor , los cambios en la actividad de la triptófano-hidroxilasa o la anomalía de la

liberación o de la recaptación de la serotonina en la sinapsis . Pudiera ocurrir también una disregulación del balance de la serotonina con otros neurotransmisores o neuromoduladores o bien anomalías en los receptores con subsensibilidad de uno o más tipos , o una anomalía de la interacción entre distintos subtipos . Finalmente la alteración pudiera residir en los sistemas de segundos mensajeros (Meltzer , 1989) . En relación con posibles desequilibrios entre distintos sistemas de neurotransmisión, Asnis et al en 1992 , han encontrado una correlación significativa negativa entre las respuestas de cortisol al MCPP (metaclorofenilpiperacina , agente serotoninérgico) y al DMI (desmetilimipramina , agente noradrenérgico) tanto en pacientes depresivos como en ataques de pánico de lo que deducen que las alteraciones encontradas en dichas patologías pueden responder a disfunciones interrelacionadas de ambos sistemas . Por otra parte, la respuesta a antidepresivos descrita en el subgrupo de depresivos unipolares que presentan bajos niveles de 5HIA en LCR y alto de metanefrina en orina , sugiere que dicho subgrupo padezca de una alteración noradrenérgica secundaria a una disfunción serotoninérgica (Maas et al , 1984) .

Willner en 1989 , elaboró una teoría que unifica los factores de riesgo desde la infancia para padecer patología depresiva con la disfunción serotoninérgica .

Según ésta , la ausencia de un refuerzo adecuado debido a un ambiente social infantil perturbado disminuye el metabolismo serotoninérgico con la consecuencia de la pérdida en el control de los impulsos , lo que a su vez puede conducir a un comportamiento inadecuado que a través del déficit de autoestima precipita la depresión . Este autor revisa los datos existentes en la literatura acerca del origen de la depresión y las previsiones esperables en cuanto a la disfunción serotoninérgica , la mayoría de las cuales han sido confirmadas experimentalmente . Una de las manipulaciones en el comportamiento que se sabe reducen el "turn-over "serotoninérgico es el aislamiento social que conduce a hiperactividad y agresividad . Por tanto es coherente esperar bajos niveles de 5HIAA en niños aislados o con pérdidas no reparadas en la infancia . La falta de un refuerzo social adecuado evita el aprendizaje del autocontrol , lo que conduce a adultos impulsivos , pobremente socializados . La mayoría de los trabajos coinciden en la existencia de bajos niveles de 5HIAA en adultos con dificultades de socialización y con trastorno en el control de los impulsos, así como en la eficacia de los inhibidores de la captación serotoninérgica en dicha patología . El comportamiento impulsivo causa depresión por dañar la autoestima . Debido a las escasas habilidades sociales y por la ausencia de soporte social , el "turn-over" serotoninérgico permanece bajo tras la recuperación

de la depresión , a menos que se modifique la situación social o el individuo se entrene en el desarrollo de nuevas estrategias. El incremento en la función serotoninérgica aumenta la sensibilidad a las tareas sociales y facilita el rendimiento en los modelos animales de cooperación social .

Deakin en 1989 , considera que la hipótesis hiperse-
rotoninérgica de la depresión puede conciliarse con la del
déficit serotoninérgico si se tienen en cuenta las distin-
tas funciones de los receptores de 5-HT . La excesiva
actividad de los receptores 5-HT2 puede producir una
excesiva sensibilidad a los estímulos aversivos lo que
lleva a ansiedad y miedo que puede conducir a la depresión.
A la vez , una actividad deficiente de los 5-HT1 evita el
despliegue de recursos adaptativos protectores frente a
la adversidad con la consecuencia de indefensión aprendida
y depresión . Por tanto , según este autor , tanto los
fármacos agonistas 5-HT1 , como los antagonistas 5-HT2
pueden ser terapéuticos en pacientes que sufran depresión
y ansiedad .

Los datos referentes a la disfunción serotoninérgica
en la enfermedad depresiva pueden clasificarse en
irrelevantes, ambiguos , datos que sugieren dicha teoría
y datos que claramente la soportan (Willner , 1989). Se
incluyen en la primera categoría los datos originados de
medidas periféricas de la función serotoninérgica , como

son la medida del 5HIAA en orina y de ciertos índices plaquetarios como la MAO , la recaptación serotoninérgica plaquetaria y la unión de Imipramina marcada .

La inducción de un modelo de comportamiento de depresión en experimentación animal (supresión del comportamiento operante) por el precursor 5-HTP (Aprison et al , 1982) ha sido un punto de partida fundamental para la llamada hipótesis hiperserotoninérgica de la depresión. Este efecto se bloquea por fármacos que no atraviesan la barrera hematoencefálica como la benserazida (inhibidor de la decarboxilasa) y el antagonista 5-HT₂ BW501, lo que implica disminución del valor de dicha hipótesis .

La medida del 5HIAA en LCR es un dato de mayor relevancia, que indica disminución del " turn-over " de 5-HT. A pesar de que hasta el 50% de dicha medición deriva de la médula espinal , en animales existe una importante correlación entre el 5HIAA en LCR y el 5HIAA en cerebro anterior . Otras evidencias de disfunción serotoninérgica son el incremento de los receptores 5-HT₂ en estudios postmortem de cerebro de suicidas (Stanley y Mann, 1983) o las anomalías en las pruebas neuroendocrinológicas . Los efectos de los antidepresivos y de las intervenciones no farmacológicas como la ECT , que han demostrado en estudios electrofisiológicos que aumentan claramente la transmisión serotoninérgica en las sinapsis de cerebro anterior , sugieren la disfunción serotoninérgica en los transtornos

afectivos . Los antidepresivos tricíclicos disminuyen el número y la función de los receptores 5-HT₂ , en contraste con la terapia electroconvulsiva que es capaz de incrementarlos . Existen otras fuentes de clara evidencia de disfunción serotoninérgica en la depresión : la similitud en la sintomatología (impulsividad y agresividad) de los pacientes con bajos niveles de A-5HTA y de los animales con lesión de las vías serotoninérgicas; la reversibilidad de la depresión (con características de déficit de 5-HT) en animales (ratas con lesión del bulbo olfatorio) con fármacos que incrementan la función serotoninérgica; los efectos sobre el estado del ánimo de manipulaciones agudas de la función serotoninérgica y la eficacia como antidepresivos de drogas que incrementan la función serotoninérgica , así como la capacidad de los precursores de la 5-HT de la potenciación de la acción antidepresiva de los IMAO .

Las proyecciones ascendentes serotoninérgicas que emergen desde los núcleos dorsal y medio del rafe se han relacionado con la mediación del comportamiento y los estados emocionales que surgen de los estímulos nocivos o de la amenaza de éstos . El núcleo dorsal del rafe extiende su influencia a áreas inervadas por la dopamina (cuerpo estriado , accumbens y amígdala). Su estímulo aleja al organismo de los estímulos condicionados de temor . Las proyecciones dopaminérgicas ejercen el efecto opuesto.

Estas últimas median los efectos atractivos y energizantes (movilizantes del comportamiento) de los estímulos con un efecto de incentivo positivo .

El núcleo medio del rafe se proyecta hacia el hipocampo , en áreas que reciben una importante inervación catecolaminérgica. El hipocampo destaca por la amplia distribución de receptores postsinápticos 5-HT_{1A} . Su función permanece obscura . Actualmente se relaciona más el papel de la serotonina con el de restricción de los impulsos que con la indefensión . Sin embargo la extrapolación de los resultados de la experimentación animal es muy difícil porque no se puede acceder directamente a los estados mentales.

Se ha demostrado un efecto ansiolítico tanto con antagonistas 5-HT₂ como con antagonistas 5-HT₃ . A la vista de lo cual y del efecto terapéutico en los trastornos de ansiedad de los ATC , Deakin en 1989 , destaca la íntima relación existente entre los trastornos depresivos y los de ansiedad .

Se ha sugerido que la ansiedad patológica resulta de excesiva sensibilidad ante los estímulos aversivos , con una exagerada adquisición de respuestas condicionadas de temor , lo que de acuerdo con las teorías de aversión se debería a una excesiva actividad serotoninérgica . La hipoactividad catecolaminérgica mediaría la pérdida de la eficacia de la recompensa que aparece en el humor depresivo

, de modo que el comportamiento no es controlado más por los refuerzos positivos . La depresión según este planteamiento podría resultar de un déficit primario de los sistemas cerebrales de refuerzo (catecolaminérgicos) o como una consecuencia secundaria de una excesiva inhibición por la hiperactividad de los sistemas de castigo serotoninérgicos . La hiperactividad serotoninérgica relacionada con la excesiva vulnerabilidad a los estímulos aversivos deriva de excesiva neurotransmisión 5-HT₂ . Los receptores 5-HT₁ hipocámpicos median las respuestas protectoras frente a la adversidad . Su función puede fallar por un déficit constitucional o por la existencia de causas ambientales extraordinarias . El efecto antidepresivo puede deberse en primer lugar a la disminución de la actividad 5-HT₂ , con lo que se ejerce un efecto ansiolítico y de modo secundario mejora la depresión y en segundo lugar por actuar directamente restaurando la neurotransmisión 5-HT₁ (Deakin , 1989). Este autor , por otra parte , sugiere que los estudios biológicos apuntan hacia un déficit presináptico y hacia una hiperactividad postsináptica . Algunos autores han sugerido que la deficiencia presináptica conduciría a una hiperfunción 5-HT₂ postsináptica compensatoria . Sin embargo , son necesarias lesiones de las vías serotoninérgicas que garanticen la deplección de hasta el 70% del contenido serotoninérgico neuronal para que aparezca un incremento

en los 5-HT₂ y no existe ningún estudio biológico que apoye que en la depresión aparezca una destrucción de dicha magnitud . Otra posible explicación es que la alteración serotoninérgica original en la enfermedad depresiva resida en una hiperfunción 5-HT₂ , lo que produzca de modo secundario una inhibición presináptica . Tampoco ningún estudio biológico ha comprobado que los receptores 5-HT₂ influyan en los receptores presinápticos .

2.2.12.2.3 EVIDENCIAS DE DISMINUCION DE LA FUNCION SEROTONINERGICA EN LA DEPRESION

Algunos autores han demostrado disminución de la concentración del metabolito principal de la serotonina , 5-HIAA, en el cerebro de pacientes suicidas (Birkmayer y Riedener , 1975) y en el LCR de pacientes con depresión vital (Traskman et al 1981) . Sin embargo , Owen et al en 1986 estudiaron en el cerebro de víctimas de suicidio la concentración de serotonina y de A-5HIA en cortex occipital e hipocampo así como la afinidad de la unión de ligandos 5-HT₁ , 5-HT₂ e imipramina en cortex frontal occipital e hipocampo y la única diferencia que encontró entre ambos grupos fué un incremento modesto en la concentración de A-5HIA en el hipocampo de suicidas.

Roy et al en 1989 , publicaron un estudio de seguimiento de cinco años en un grupo de 27 pacientes depresivos la relación de la " suicidabilidad " con la concentración

de los los metabolitos de la serotonina y de la dopamina en LCR . Encontraron que los melancólicos que reintentaron el suicidio presentaban menores niveles tanto de HVA como de A 5-HIA , que los melancólicos que no volvieron a intentarlo y que los que nunca lo habían intentado.

La concentración de 5-HIAA parece seguir una distribución bimodal de modo que los deprimidos con bajos niveles de dicho parámetro presentan mayor tendencia al suicidio , especialmente al suicidio por medios violentos. La frecuencia de episodios depresivos es mayor en los pacientes que presentan bajos niveles (Asberg et al , 1984) . Hasta un 50 % de los pacientes deprimidos no recuperan los niveles normales tras la mejoría clínica (Van Praag , 1983).

En cerebros de suicidas aparece incremento en el número de receptores 5-HT₂ (Stanley y Mann , 1983) . Recientemente , Arango et al en 1990 , constataron un incremento significativo en víctimas de suicidio de los receptores 5-HT₂ y de los receptores beta adrenérgicos en todas las capas corticales del cortex prefrontal . En el mismo año , Yates et al , estudiaron los cerebros de pacientes deprimidos . Aquellos que murieron en estado eutímico mostraron una reducción importante en el nº de receptores 5-HT₂ . Los depresivos que fallecieron estando en tratamiento antidepresivo , y por tanto en fase depresiva , no presentaron diferencias respecto a los

controles .

En cuanto a la relación tan ampliamente referida en la literatura entre los suicidios consumados e intentos serios de suicidio y la disfunción serotoninérgica , Mann et al en 1989 , reflexionan acerca de la asociación específica entre la violencia del acto y la disfunción monoaminérgica . Según estos autores la relación puede darse con otros aspectos del suicidio tales como la letalidad del método utilizado , la impulsividad y el grado de planificación . El método del suicidio depende por ejemplo de la disponibilidad de éstos . Proponen , por tanto que los resultados obtenidos en los estudios deben observarse con cierta prudencia en tanto en cuanto no se lleven a cabo investigaciones que tengan en cuenta todos los aspectos biológicos y sociológicos del acto suicida en la misma población .

Las plaquetas se usan como modelo periférico de las neuronas serotoninérgicas . En la depresión se ha encontrado incremento de la serotonina plaquetaria , disminución de la recaptación de la misma y disminución del nº máximo de sitios de unión de imipramina marcada (Suranyi-Cadotte , 1984) . Marazziti et al en 1989 , constataron en la misma línea , en un grupo de pacientes femeninas con antecedentes de intento de suicidio , una disminución significativa del Bmax respecto de un grupo control.

Existen algunas evidencias acerca de la disminución del triptófano en el plasma de los deprimidos (Cowen et al , 1989), disminución que se pone de manifiesto fundamentalmente en los grupos de mujeres , lo que podría explicar el incremento de la morbilidad en este grupo . Estos mismos autores han encontrado una proporción significativamente menor de triptófano en plasma respecto de los aminoácidos neutros que compiten por atravesar la barrera hematoencefálica . La consecuencia funcional esperable de dicha disminución es la inhibición de la síntesis de serotonina vía la inhibición de la triptófano-hidroxilasa . Por otra parte , se pueden inducir depresiones en sujetos normales con manipulaciones dietéticas que reproduzcan dicha proporción entre los aminoácidos (Smith et al , 1987) . Delgado et al en 1990, han comprobado que una dieta pobre en triptófano , que produjo una disminución de los niveles de triptófano libre en plasma de hasta el 91 % , conducía a una recaída en la sintomatología depresiva en 14 de 21 pacientes depresivos que se encontraban eutímicos .

Otro modo de comprobar la hipótesis serotoninérgica deriva de la eficacia como antidepresivos de fármacos que actúan sobre la función serotoninérgica . Reconociendo las limitaciones que pueden suponer los resultados con antidepresivos tricíclicos y MAOI , los investigadores han utilizado drogas con acción más específica tales como

precursores de la monoamina y bloqueantes de la síntesis.

El L-triptófano potencia la acción de la clorimipramina y de los IMAO (Baldessarini R J 1984) . Se han obtenido resultados similares con 5-hidroxitriptófano (Meltzer y Lowy 1987) . El tratamiento con p-cloroanfetamina induce sintomatología depresiva en pacientes en estado de remisión (Shopsin et al 1976) .

2.2.12.2.3 TESTS NEUROENDOCRINOLOGICOS EN LA DEPRESION

Se sabe que la secreción de varias hormonas , entre ellas la de cortisol , prolactina y hormona de crecimiento se estimulan por la serotonina . Existe una abundante literatura acerca de la utilidad de los llamados tests neuroendocrinos en la evaluación de la función serotoninérgica de los transtornos depresivos.

Charney et al en 1982 y Deakin en 1989 , utilizaron la estrategia neuroendocrinológica consistente en medir las respuestas hormonales de GH y de prolactina ante la infusión intravenosa del precursor 5-HTP . Según Deakin en dicho trabajo, el deficit serotoninérgico sería congruente con las respuestas hormonales disminuídas , en tanto que si los enfermos depresivos presentaran hiperfunción serotoninérgica las respuestas hormonales debieran estar incrementadas . Sus resultados (respuesta disminuída significativamente respecto del grupo control en ambas hormonas) son congruentes con la hipótesis hiposero-

toninérgica. Cabía suponer que el incremento en dichas hormonas se debiera a acciones inespecíficas del 5-HTP , sin embargo la mediación serotoninérgica es corroborada por la potenciación de ambas respuestas por el pretratamiento con clorimipramina en sujetos sanos (Anderson y Cowen , 1986) . La metergolina , antagonista inespecífico 5-HT2 y 5-HT1 bloquea la respuesta prolactinérgica, en tanto que el pretratamiento con ritanserín (antagonista selectivo 5-HT2) induce un incremento en la respuesta . Esto sugiere que los receptores 5-HT2 normalmente se oponen a la elevación en la prolactina inducida por el precursor que está mediada por los receptores 5-HT1 (Deakin , 1989). El aplanamiento en la respuesta prolactinérgica que aparece en la depresión puede deberse a la hipofuncionalidad de los receptores 5-HT1 o a la hiperfuncionalidad de los receptores 5-HT2 .

Otros autores han confirmado la respuesta aplanada en la secreción prolactinérgica en la depresión al LTP (Heninger et al, 1984) y a la fenfluramina (Siever et al, 1984 ; Coccaro et al, 1989) . Estos resultados parecen abogar por la teoría de la deficiencia serotoninérgica en la depresión . López -Ibor et al en 1989 , estudiaron también con la fenfluramina la correlación existente en un grupo de deprimidos , entre la respuesta de cortisol y de prolactina y la conducta autolítica y no obtuvieron resultados concluyentes , lo que achacaron a dificultades

metodológicas (menor especificidad de la forma utilizada , la dl-fenfluramina , respecto de la d-fenfluramina) . Este mismo grupo, constató que el aplanamiento de la respuesta de la prolactina ante el estímulo con 60mg orales de dl-fenfluramina, correlacionaba con la endogeneidad del cuadro depresivo , en tanto que la secreción del cortisol era más acusada en el grupo de depresión mayor .

Kahn y Wesrenberg 1985 no encontraron diferencias significativas en la secreción ni de prolactina ni de cortisol al mCPP oral (agonista 5-HT_{1C} y 5-HT₂) . Por otra parte, el grupo de Meltzer et al en 1984 encontró respuestas exageradas en el cortisol de depresivos al 5-HTP lo que fué achacado a hipersensibilidad de los receptores que median la respuesta de cortisol al 5-HTP (5-HT₂) . La magnitud de la respuesta de cortisol correlacionaba con la severidad de la depresión y la ideación suicida . Maes et al en 1987 encontró también respuestas exageradas en el cortisol de mujeres con depresión mayor respecto del de mujeres con depresión menor a 200mg de l-5-HTP que es la forma activa del 5-HTP . Este mismo equipo de investigación estudió en 1989 , las respuestas hormonales en depresivos mayores, menores y sujetos sanos utilizando como estímulo 125 mg of L-5-HTP administrados por vía oral . En el grupo control, los hombres presentaban mayor respuesta de cortisol que las mujeres. En el grupo de pacientes severamente deprimidos (con melancolía o síntomas psicóticos) las mujeres

exhibieron más respuesta de cortisol y de prolactina que los hombres . Entre las mujeres , aquellas más severamente afectadas presentaron mayor respuesta en el cortisol y en la prolactina . Concluyen que la regulación serotoninérgica de la secreción hormonal serotoninérgica presenta diferencias entre ambos sexos y en función de la severidad del cuadro depresivo .

Meltzer en 1990 , no encontró diferencias en la secreción de cortisol ni de PRL entre depresivos y normales ante 1-5-HTP ni ante MK-212 (actúa sobre los receptores 5-HT_{1C} y/o 5-HT₂). De esto deduce que en la depresión puede no existir hiperfuncionalidad de dichos tipos de receptores , aunque finalmente duda de la utilidad del L-TRP como prueba de la función serotoninérgica .

Se ha demostrado una correlación inversa entre el 5HIAA en LCR y la respuesta de cortisol al 5-HTP en la depresión mayor , lo que es consistente con la deficiencia serotoninérgica en dicho transtorno (Koyama et al , 1987; Meltzer , 1989) y permite suponer una hipersensibilidad postsináptica en los receptores que median la secreción de cortisol , posiblemente secundaria a la disminución del "turn-over" de 5-HT . En la misma línea , nuestro equipo de investigación ha encontrado en depresivos una correlación significativa negativa entre el Bmax de la unión de imipramina marcada y la secreción de cortisol post-fluoxetina (Ayuso et al , 1990) . Algunos autores han

propuesto como respuesta anormal de cortisol aquellos valores de I_{max} iguales o superiores a 8 microg/dl al MCPP (Asnis et al , 1992).

Golden et al en 1990 , estudió la respuesta de prolactina, de cortisol y adrenocorticotropina , así como de cortisol en un grupo de siete depresivos utilizando como estímulo bajas dosis de clorimipramina intravenosa . El grupo de depresivos presentaba mayores concentraciones basales de prolactina que el grupo control . Su respuesta al estímulo era significativamente diferente a la del grupo sano : el pico de la respuesta aparecía retrasado o aplanado . La respuesta de la hormona de crecimiento estaba exagerada en el grupo de depresivos y también aparecía tendencia hacia el aplanamiento de las respuestas de cortisol y adrenocorticotropina .

Nurnberger et al en 1990 demostraron un aplanamiento en la respuesta de cortisol y de corticotropina (ACTH) en pacientes bipolares eutímicos respecto de un grupo control . No aparecieron modificaciones en la respuesta de prolactina . Utilizaron como estímulo el triptófano intravenoso . Plantean que este patrón de respuesta en el cortisol pueda utilizarse como marcador de vulnerabilidad de la enfermedad bipolar .

Price et al en 1989 , estudiaron la respuesta de la prolactina al triptófano intravenoso en un grupo de deprimidos sometidos a tratamiento farmacológico . La

respuesta prolactinémica se incrementaba de modo significativo tras un tratamiento de cuatro semanas de desipramina . Los pacientes sometidos a tratamiento con fluvoxamina presentaron un incremento en dicha secreción tanto con un tratamiento durante una semana como de cuatro semanas. La respuesta prolactinémica no correlacionó con la mejoría clínica de lo que deducen que el incremento en la función serotoninérgica no es una condición suficiente para la eficacia terapéutica .

Mitchell et al en 1990 , estudiaron la respuesta de cortisol y de prolactina en un grupo de deprimidos usando como estímulo 60 mg de fenfluramina por vía oral . La respuesta prolactinémica estaba significativamente disminuída en el grupo de pacientes con melancolía respecto de los pacientes con depresión no endógena. Los niveles basales de prolactina estaban reducidos en los bipolares respecto de los unipolares y en los pacientes delirantes respecto los no delirantes , aunque no aparecieron diferencias en cuanto a la respuesta al estímulo . Ni el cortisol basal ni la respuesta a la fenfluramina fué distinta según el tipo de depresiones .

Otros autores (Weizman et al , 1988 ; O'Keane y cols, 1991) encuentran aplanamiento en la respuesta de cortisol a la fenfluramina en los transtornos depresivos .

Nuestro equipo de investigación ha constatado que la fluoxetina incrementa la secreción de cortisol y de

prolactina en sujetos sanos (Ayuso et al , 1989 ; Cabranes et al , 1991). En un grupo de pacientes deprimidas , la respuesta de cortisol a la fluoxetina es menor que en controles . La gravedad del transtorno fué mayor en el subgrupo de deprimidas que presentan además de baja respuesta de cortisol , pérdida del ritmo circadiano (Baeza et al , 1992).

Finalizamos con el estudio de Jacobsen F M et al en 1987 sobre la respuesta de prolactina y de cortisol ante 200 mg por vía oral de triptófano en un grupo de 10 pacientes con transtorno afectivo estacional . Esta entidad cursa con episodios cíclicos recurrentes de depresión en invierno , alternando con fases de eutimia o hipomanía en primavera o verano . La mayoría de los pacientes presentan síntomas depresivos atípicos como hipersomnia, hiperfagia, avidez por carbohidratos y ganancia de peso en invierno . En la investigación referida aparecieron mayores niveles basales de prolactina y de cortisol en el grupo con SAD. Tras el estímulo se evidenció una caída significativa de prolactina en pacientes y en controles sin diferencias entre los grupos . El cortisol se elevó en ambos grupos respecto de la condición placebo sin diferencias entre ambos .

En general , por tanto , existe un grado importante de unanimidad entre los autores en cuanto a la hiporrespuesta hormonal en los transtornos depresivos ,

especialmente en las depresiones endógenas y en lo concerniente a la prolactina , que se interpreta como déficit serotoninérgico . Los trabajos realizados con cortisol ofrecen distintos resultados : aplanamiento , ausencia de diferencias o incluso incremento . Debemos destacar , sin embargo, que es cuestionable la especificidad de la acción serotoninérgica sobre la secreción de cortisol de algunos de los estímulos utilizados que no ofrecen modificaciones significativas de cortisol en el grupo control tal y como refieren algunos autores para la fenfluramina (Lichtenberg et al , 1992).

2.2.12.3 SEROTONINA E IMPULSIVIDAD

La función serotoninérgica se ha correlacionado inversamente con índices de comportamiento agresivo e impulsivo en el hombre y con la inhibición de la agresión en estudios animales : esto sugiere el importante papel de la serotonina en dimensiones específicas del comportamiento

muchas de las cuales se observan en los transtornos de personalidad recogidos en el DSMIII R (Coccaro et al , 1990). El equipo mencionado ha revisado la literatura concerniente a la relación de la función serotoninérgica y la agresividad y concluyen que el papel de dicho sistema monoaminérgico se relaciona con la tendencia hacia la agresividad, pero que la expresión de la misma depende de otros factores como el nivel de excitación (Coccaro et al,

1990) . Entre las anomalías de la función serotoninérgica que se han relacionado con la agresividad/ impulsividad se incluyen datos recogidos en índices periféricos como el nivel de la MAO plaquetaria , una proporción anormal en plasma de triptófano y aminoácidos largos de cadena ramificada , la serotonina sanguínea total , la recaptación serotoninérgica , nº máximo de receptores de imipramina y la secreción anormal de cortisol y de prolactina ante estímulos farmacológicos (Virkkunen , 1990) .

Así como los índices de función presináptica (5-HT/5-HIAA, 5-HIAA en LCR , unión de Imipramina) o postsináptica (unión de receptores 5-HT₂) sugieren una anomalía entre los pacientes con historia de suicidio y/o agresividad , las respuestas neuroendocrinológicas a estímulos serotoninérgicos , ofrecen información acerca del estado fisiológico de las sinapsis serotoninérgicas en las regiones límbicas-hipotalámicas de los sujetos . Esto se debe a que la activación de las sinapsis conllevan a una respuesta neurohormonal que puede medirse en la sangre periférica . El estímulo con fenfluramina es un índice de la función sináptica de modo global ya que la liberación de serotonina valora la integridad presináptica , y la respuesta prolactinéica indica la sensibilidad del receptor postsináptico. El equipo de Coccaro en 1989 , estudió la respuesta prolactinéica a la fenfluramina (60mg por vía oral) . El aplanamiento de la respuesta de prolac-

tina , correlacionó con historia de suicidio entre los pacientes con enfermedad afectiva y de trastornos de la personalidad , pero con historia de agresión impulsiva tanto clínica , como comunicada a través de informes sólo en los trastornos de la personalidad. Concretamente la respuesta proláctinémica era más reducida en pacientes con trastorno de la personalidad border-line que en otros tipos de trastorno de la personalidad y que en controles . En pacientes con trastornos de la personalidad los autores mencionados (Coccaro et al , 1989b) exploraron la relación entre la agresividad y la responsividad hormonal a varios estímulos serotoninérgicos (a nivel pre y postsináptico fenfluramina ; a nivel postsináptico m-CPP y al agente 5-HT_{1A} buspirona) . Con todos los estímulos aparecieron hallazgos similares de hiporrespuesta prolactinémica en pacientes con historia de comportamiento agresivo impulsivo por lo que concluyen que la anomalía pudiera encontrarse en receptores hipotalámicos postsinápticos de tipo 5-HT₁.

El grupo de DeMeo et al en 1989 , estudiaron la contribución de la comorbilidad del trastorno "border-line" y el trastorno afectivo mayor en el aplanamiento de la respuesta prolactinémica a la fenfluramina . Concluyeron que las alteraciones de la secreción hormonal , observadas en los trastornos afectivos están confinados a la comorbilidad de los trastornos de personalidad caracterizados por comportamientos agresivos impulsivos .

Utilizando el mismo estímulo Fishbein et al , en 1989, estudiaron las respuestas neuroendocrinológicas y psicológicas en un grupo de toxicómanos abstinentes de drogas durante un periodo de 5 días previos a la prueba . Encontraron que los niveles de prolactina basal eran superiores en los grupos con niveles mayores de agresividad e impulsividad . Las respuestas de cortisol y de prolactina correlacionaban positivamente con la agresividad y la agresión . Ambos parámetros correlacionaron de modo más importante con la impulsividad que con la agresividad. Los sujetos más impulsivos comunicaron una reducción importante en los sentimientos subjetivos de depresión , hostilidad y ansiedad después de la droga. Este es uno de los escasos estudios en los que aparece mayor respuesta prolactinémica a mayores niveles de impulsividad , sin embargo debemos tener en cuenta que la muestra estaba constituida por toxicómanos .

Moss et al en 1990 , estudiaron la función serotoninérgica en un grupo de pacientes con transtorno de personalidad antisocial . Evaluaron la respuesta de cortisol y de prolactina al agonista serotoninérgico m-CPP (m-clorofenilpiperacina) . Los sujetos con diagnóstico de personalidad antisocial , presentaron una respuesta de prolactina significativamente reducida respecto a los controles , así como una respuesta incrementada de cortisol. Las respuestas de prolactina correlacionaron

inversamente con medidas de agresión , hipoforia (sentimientos negativos) e incremento de necesidades . La respuesta de cortisol no correlacionó con ninguna variable psicométrica . Hasta el 93 % de los sujetos podían clasificarse utilizando cuatro criterios : resentimiento hacia los otros , pobre eficiencia , elevada irritabilidad y respuesta de prolactina disminuida. En relación con la personalidad antisocial , son relevantes los datos en la literatura que involucran la disminución de la actividad MAO con altas probabilidades de criminalidad , psicopatía, trastornos de conducta en la infancia , así como con la búsqueda de sensaciones , la impulsividad y el abuso de drogas (especialmente de alcohol) . En general se admite que bajos niveles de la actividad MAO se asocian a conductas desinhibitorias , lo que en opinión de Ellis en 1991 , puede reflejar algunos de los efectos mediados por la función serotoninérgica y otras influencias como las de las hormonas sexuales , especialmente andrógenos . Zuckerman revisa en 1989 , los marcadores biológicos de los componentes de la dimensión psicopática de la personalidad

Los rasgos de la personalidad que se recogen en dicha dimensión que coincide con la P de Eysenck incluyen : autonomía , búsqueda de sensaciones , impulsividad , agresión , falta de socialización y responsabilidad . Los marcadores biológicos relacionados con el déficit serotoninérgico incluyen disminución de la MAO y del

metabolito principal de la serotonina , el A-5HIA . Los niveles bajos de la serotonina están relacionados con la incapacidad de restringir el afecto en situaciones de conflicto , el déficit en el aprendizaje por evitación pasiva y la incapacidad de postergar la gratificación . La psicopatía se ve como el extremo de esta dimensión psicobiológica de la personalidad .

Schalling en 1989 , estudió los correlatos biológicos serotoninérgicos de la personalidad en un grupo de sujetos. Sus hallazgos sugieren que la baja disponibilidad de la serotonina o un sistema serotoninérgico débil (bajos niveles de A-5HIA y bajos niveles de MAO) , se correlacionan con la falta de inhibición en el comportamiento (alta impulsividad , irritabilidad , escaso miedo , alta dominancia) . Altos niveles de A-5HIA y de MAO se relacionan con baja sociabilidad y personalidad esquizoide . Altos niveles de Bmax de imipramina se relacionaron con alta impulsividad .

Virkkunen y Narvanen midieron en 1987 , en delincuentes habituales violentos e impulsivos la actividad de insulina en plasma , así como las concentraciones de triptófano y de serotonina durante el test de tolerancia de la glucosa . La insulina estaba aumentada en el trastorno explosivo intermitente. La concentración de triptófano en plasma y la proporción de triptófano respecto de otros aminoácidos neutros tenían un

alto nivel e incluso el triptófano se incrementaba en los sujetos patológicos durante el test de tolerancia a la glucosa , comparado con el grupo control .

Wetzler et al en 1991 , utilizaron como estímulo el m -CPP para evaluar la responsividad serotoninérgica y su relación con la agresión en un grupo de pacientes deprimidos (n=22) y con trastorno de pánico (n=20) que fueron clasificados según presentaran síntomas de agresión dirigida al exterior , al interior , intento de suicidio, o no mostraran agresividad . Las respuestas hormonales (cortisol y prolactina) al estímulo no mostraron diferencias entre los pacientes con antecedentes de intento de suicidio y normales , ni correlacionaron con ninguna medida de agresividad .

Brown et al en 1989 , estudiaron la recaptación serotoninérgica , en 15 pacientes varones diagnosticados de agresión episódica . La recaptación serotoninérgica media era del 18% menor en los pacientes con agresión episódica respecto a los controles . La proporción de diferencia en la recaptación de 5-HT, correlacionó negativamente con la impulsividad , no con el nivel de hostilidad , por lo que los autores proponen que la relación entre serotonina y el comportamiento , están en relación con el control de la agresión .

En 44 pacientes psiquiátricos adolescentes , distribuidos en grupos clínicos de personalidad "border-

line" , trastorno depresivo unipolar (se incluía trastorno esquizoafectivo) , esquizofrenia y otros , Modai et al en 1989 , estudiaron la relación entre la recaptación serotoninérgica y la suicidabilidad y agresividad . Se encontraron correlaciones negativas entre el Vmax y el trastorno de conducta y entre la Km y los intentos de suicidio violentos . Los valores mínimos de Vmax correspondieron al grupo con trastornos afectivos.

En una población también de adolescentes y de niños con trastornos de conducta Kruesi et al en 1990 , encontraron un nivel más bajo de 5HIAA en LCR que en un grupo de características similares de edad y sexo con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo . Dentro de los pacientes con trastorno de conducta existieron correlaciones negativas entre los niveles del metabolito y los sentimientos hostiles hacia los otros , así como la hostilidad expresada hacia su madre .

Stoff et al en 1987 estudiaron en un grupo de niños con trastorno de conducta la unión de imipramina marcada. El grupo de estudio incluía niños en edad prepuberal con diagnóstico de trastorno de conducta más trastorno con déficit de atención más hiperactividad y adolescentes con historia de comportamiento agresivo . El Bmax de la unión de imipramina marcada era significativamente menor en el grupo prepuberal con diagnóstico de TC más TDAH . Apareció una correlación inversa entre los factores de exter-

nalización o factores agresivos cuando se combinaron los grupos prepuberal , de adolescentes y de controles.

El mismo equipo de investigación estudió en un grupo similar en 1989 , la relación entre la actividad MAO y la impulsividad. Un subgrupo de niños con elevada actividad MAO exhibió mayor impulsividad que otro subgrupo con baja actividad MAO en aquellas tareas que requirieron inhibición en la respuesta del comportamiento . La impulsividad era mayor en el grupo de pacientes que en un grupo control entre los sujetos con altos niveles de MAO. Los autores concluyen que los altos niveles de MAO pueden no ser suficientes para que se manifiesten trastornos conductuales . En 1992 , estos investigadores no encuentran diferencias significativas en la secreción de cortisol y de prolactina ante la administración de dl-fenfluramina entre adolescentes y niños en edad prepuberal con trastornos de conducta y controles ni aparece ninguna correlación de la secreción hormonal y la agresión . Estos resultados más que plantear dudas acerca de la intervención de la serotonina en la agresión hacen reflexionar a los autores acerca de las limitaciones de los test neuroendocrinos .

En sujetos con personalidad tipo A aparece menor concentración de serotonina basal y durante el ejercicio (Mc Murray et al , 1989) .

Ha sido constatada disminución de serotonina plaqueta-

ría en alcohólicos abstinentes respecto a un grupo control. La presencia de historia de trastorno en el control de los impulsos influenció los niveles medios de serotonina en los pacientes (Bailly et al , 1990) .

Roy et al en 1988 , examinaron en un grupo de sujetos normales la relación entre los niveles de A-5-HIA en LCR y la hostilidad evaluada mediante el cuestionario de hostilidad y dirección de la hostilidad . Aparecieron correlaciones significativas negativas entre la concentración del metabolito monoaminérgico y la subescala de urgencia para actuar hostilmente. En opinión de los autores dichos resultados confirman la relación entre la función serotoninérgica y el control de los impulsos .

En alcohólicos Limson et al en 1991 , encontraron una correlación negativa entre la agresividad demostrada a lo largo de la vida y las concentraciones en LCR de A5HIA y homovanílico. Aunque había diferencias significativas entre las dimensiones psicológicas entre alcohólicos y no alcohólicos , ninguna variable detectada correlacionó con ninguna concentración de ningún metabolito .

Wirkkunen y Linnoila en 1990 estudiaron la función serotoninérgica en alcohólicos varones tipo 2 , de inicio precoz . Constataron una asociación entre bajas concentraciones de A-5HIA en LCR e historia de alcoholismo paterno y tolerancia anormal a la glucosa oral en sujetos con tendencia a exhibir comportamiento agresivo e

impulsivo bajo la influencia del alcohol . En este grupo, la proporción de las concentraciones de triptófano y otros aminoácidos neutros se asoció con abuso precoz de alcohol y tendencias violentas .

Virkkunen et al en 1987 , estudiaron la concentración de 5HIA en LCR de 20 pirómanos , 20 delincuentes habituales y 10 pacientes ingresados voluntarios . 19 de los pirómanos cumplían criterios de trastorno de personalidad "border-line" . La mayoría de ellos habían cometido crímenes contra la propiedad o crímenes violentos y abusaban del alcohol . Entre los delincuentes 20 presentaban personalidad border-line , 15 trastorno explosivo intermitente y 5 personalidad antisocial . La concentración del metabolito de la serotonina era significativamente menor entre los pirómanos que en los delincuentes habituales y que en los controles . La concentración del A-5HIA era menor también entre los delincuentes habituales que entre los controles. Lidberg et al en sus trabajos de 1985 y 1984 , encontraron hallazgos similares entre homicidas homosexuales que mataron a su pareja y en personas que intentaron suicidarse después de matar a sus propios hijos .

En otros trastornos en el control de los impulsos como en el juego patológico , en el trastorno por déficit de atención, en el alcoholismo , en la bulimia y en el abuso de sustancias , que comparten la tendencia a

responder impetuosamente , aparentemente sin valorar las consecuencias de la acción , la incapacidad para retrasar la gratificación así como la tendencia a responder incluso si la consecuencia de dicha acción es negativa (cas-tigo), se baraja la disminución serotoninérgica al menos en cuanto a predisposición biológica probablemente común (Carlton y Manowitz , 1987) . Hallman et al en 1990 estudiaron varios índices de la función serotoninérgica (actividad MAO , recaptación de serotonina y velocidad de flujo serotoninérgico) en pacientes diagnosticados de bulimia nerviosa , de anorexia y en controles . La única diferencia encontrada entre los grupos estudiados fué de un nivel de actividad MAO significativamente menor en 16 pacientes con diagnóstico de bulimia . También en pacientes diagnosticados de bulimia , Kaye et al en 1988 , estudiaron la influencia de la proporción del triptófano respecto de otros aminoácidos y la frecuencia de episodios compulsivos de ingestión calórica seguida de vómitos. Encontraron que aquellas pacientes que incrementaban la proporción de triptófano durante dichos episodios tenían menor frecuencia de ciclos , así como un mayor incremento en la prolactina sérica que los pacientes que no presentaban dicho incremento en la proporción de triptófano. Esto sugiere en opinión de los autores que el incremento del triptófano se asocia con la terminación de la ingesta y de los vómitos , probablemente debido a sus

efectos en el metabolismo serotoninérgico . Marazziti et al en 1989 , han constatado disminución del Bmax de imipramina marcada tanto en pacientes bulímicas , como en personas con intento de suicidio . Deducen que el déficit serotoninérgico común puede deberse a la pérdida en el control de los impulsos .

Finalmente y a favor de la implicación serotoninérgica en las conductas violentas impredecibles debemos destacar el efecto terapéutico de los fármacos con acción serotoninérgica . Entre ellos han demostrado ser eficaces el triptófano (precursor de la serotonina) , el litio , agonista serotoninérgico presináptico , y los beta bloqueantes (que pueden bloquear autorreceptores serotoninérgicos) (Linnoila , 1989) .

En este momento , existen varios fármacos específicos con acción serotoninérgica que han demostrado su eficacia en modelos animales de agresividad . Entre ellos destacan la fluoxetina , bloqueante de la recaptación serotoninérgica, y la buspirona (agente 5-HT_{1A}) . Se están desarrollando otros agentes potencialmente útiles en el control de los impulsos tales como los bloqueantes específicos de la recaptación sertralina y fluvoxamina y los agonistas 5-HT_{1A} gepirona y 5-HT_{1A,B} eltoprozina (Coccaro , 1989) . En transtornos de personalidad esquizotípica y "border-line" se ha demostrado recientemente la eficacia de la fluoxetina en cuanto a la disminución de la autoagresión (Markovitz

et al , 1991) .

2.2.12.4 FUNCION SEROTONINERGICA Y TRANSTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

De entre todos los trastornos psiquiátricos con los que se ha relacionado la disfunción serotoninérgica , la evidencia más importante proviene de la implicación de dicha disfunción en el trastorno obsesivo -compulsivo . La naturaleza precisa de dicha asociación permanece oscura. A pesar de la eficacia específica de los fármacos con acción serotoninérgica en dicho trastorno, carecemos de un modelo claro de disfunción serotoninérgica que explique la patofisiología del síndrome (Insel , 1990)

Desde el punto de vista psicofarmacológico , lo más destacable es la especificidad de los fármacos con acción serotoninérgica en cuanto a su eficacia en el trastorno obsesivo-compulsivo . Recientemente el abordaje farmacoterapéutico ha supuesto una fuente de optimismo en cuanto al control de dicha patología . Las drogas incluyen los bloqueantes de la recaptación serotoninérgica así como los antidepresivos tricíclicos con acción preferentemente serotoninérgica como la clorimipramina . La eficacia de dichos agentes se extiende a casos con automutilación (Primeau y Fontaine , 1987) y a trastornos dismorfofóbicos de naturaleza obsesiva (Hollander et al,

1989). Entre los bloqueantes de la recaptación utilizados debemos comentar el uso de la fluvoxamina (Perse et al , 1987 entre otros) , la zimelidina (Kahn et al , 1984) , la fluoxetina (Jenike et al , 1989 ; Liebowitz et al , 1990) y la sertralina (Heym et al , 1988) . La mejoría en la sintomatología correlaciona con la disminución de los niveles de 5-HIA en LCR en un grupo de pacientes con dicho transtorno (Thoren et al , 1988).

Entre diversas anomalías serotoninérgicas debemos comentar hallazgos tales como la disminución del número máximo de sitios de unión de imipramina marcada en adolescentes y en adultos con OCD , (Weizman et al , 1986; Marazziti et al , 1992) , el incremento en la concentración de 5-AHIA en LCR de pacientes con dicho transtorno (Insel et al , 1985) , lo que pudiera reflejar aumento del recambio serotoninérgico cerebral , incremento de la serotonina plaquetaria que disminuye paralelamente a la mejoría en la sintomatología en un estudio en la población infantil (Flament et al , 1987) y el incremento en la sintomatología obsesiva en pacientes sometidos a tratamiento con el agonista serotoninérgico m-CPP (metaclorofenilpiperacina) con acción postsináptica 5-HT1 (Zohar et al , 1987 ; Hollander et al , 1988) que revierte con el antagonista serotoninérgico metergolina . En el estudio de Zohar et al apareció una respuesta aplanada en el cortisol de los pacientes respecto de la

respuesta en el grupo control . La secreción de prolactina no cambió significativamente respecto del grupo control . En 1988 , el mismo equipo de investigación encontró que tras un tratamiento con clorimipramina de cuatro meses no apareció incremento en la sintomatología con el mismo estímulo . Este efecto fué entendido como el desarrollo de subsensibilidad adaptativa al agente serotoninérgico durante el tratamiento con clorimipramina . Pudiera darse un mismo mecanismo en cuanto a adaptación a la serotonina endógena durante el tratamiento con clorimipramina que estuviera en relación con su efecto terapéutico . Es interesante la hipersensibilidad en la respuesta en el comportamiento que no se acompaña de hiper respuesta hormonal o hiperrespuesta en la temperatura . Entre las posibles interpretaciones de este hallazgo los autores incluyen en primer lugar que el comportamiento y la secreción hormonal y termorregulación estén controlados por distintos subsistemas serotoninérgicos , y en segundo lugar que el efecto del m-CPP sobrepase el mecanismo de control normal del stress que regula la secreción de cortisol y de prolactina lo que sería coherente con el aplanamiento del cortisol . Este efecto de empeoramiento de la sintomatología no se reproduce con el mismo fármaco por vía I/V , ni con otros agentes como el L-triptófano o la fenfluramina (Zohar et al , 1989) . Charney et al en 1988, encontraron que tanto la prolactina basal como la

prolactina tras el m-CPP estaban significativamente reducidas en pacientes femeninas con OCD respecto a un grupo control . Recientemente , Bastani et al en 1990 , estudiaron la respuesta hormonal y en el comportamiento en la misma patología tras la administración oral de MK-212 (agente agonista serotoninérgico : 6-cloro-2-(1-piperazinil)-pirazina) . Los resultados en cuanto a la responsividad hormonal (aplanamiento en la respuesta del cortisol y de la prolactina en el grupo de enfermos respecto del grupo control) , sugieren en opinión de los autores hiposensibilidad en al menos algún subtipo de receptores. Los datos parecen implicar a la familia 5-HT₂/5-HT_{1C} .

En opinión de Insel en 1990 , existen en función de los datos provenientes de la literatura dos posibles modelos de disfunción serotoninérgica en esta entidad . Por una parte , la hiperrespuesta en el comportamiento al m-CPP pudiera resultar de receptores hipersensibles , lo que conduciría a efectos serotoninérgicos incrementados en la subpoblación de receptores que median la sintomatología obsesivo-compulsiva . El tratamiento agudo con bloqueantes de la recaptación serotoninérgica tendría el mismo efecto en el comportamiento . El tratamiento crónico conduciría a hiporregulación adaptativa de dichos receptores , hiposensibilidad al m-CPP y disminución de la sensibilidad a la serotonina endógena . Otro modelo alternativo supondría que el m-CPP disminuye la transmisión sero-

toninérgica , vía autorreceptores como los receptores 5-HT1B o a través de antagonismo directo en receptores corticales 5-HT2 . Este modelo sugeriría una disminución serotoninérgica en el transtorno obsesivo-compulsivo , como es sugerido por el aplanamiento en la respuesta prolactinéminca a la fenfluramina . Esta disminución es exacerbada por el m-CPP y corregida por los bloqueantes de la recaptación serotoninérgica .

Marazziti et al en 1992 , consideran que tanto los datos aportados en la literatura que indican hipersensibilidad postsináptica como pueden deducirse a partir de las respuestas hormonales al m-CPP referidos por Zohar et al en 1987 y por Hollander et al en 1988 , como sus hallazgos de disminución del Bmax de la unión de imipramina marcada sugieren que las alteraciones serotoninérgicas pueden reflejar déficit serotoninérgico en la hendidura sináptica o alternativamente el transtorno pudiera darse de modo primario a uno de los dos niveles (presináptico o postsináptico) con disfunciones secundarias al otro nivel . Por otra parte , este equipo de investigación encuentra simultáneamente con las pruebas de disfunción serotoninérgica , manifestaciones experimentales de hiperactividad dopaminérgica . Considera que ambos fenómenos pueden estar interrelacionados , dado que existen suficientes datos en la literatura que sostienen que la serotonina inhibe el sistema dopaminérgico y bloquea

actividades motoras dependientes de la transmisión dopaminérgica .

Pfohl et al en 1990 , estudiaron la relación entre la dimensión de evitación del daño de Cloninger y la función serotoninérgica en un grupo de 25 sujetos con diagnóstico de transtorno obsesivo-compulsivo y en 35 sujetos normales. La función serotoninérgica fué evaluada a través de la unión de imipramina marcada . Aunque la puntuación en dicha dimensión fué superior en los sujetos con OCD que en los normales , no existió ninguna correlación con el parámetro plaquetario en ningún grupo.

Theodoru et al en 1989 han encontrado una correlación negativa entre el Bmax de Imipramina marcada y los síntomas obsesivos en un grupo de depresivos endógenos .

2.3 FLUOXETINA

2.3.1 INTRODUCCION

La fluoxetina fué el primer bloqueante de la recaptación descrito en el que la inhibición de la recaptación de serotonina in vivo ocurría sin la inhibición concomitante de la recaptación de catecolaminas. La fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación serotoninérgica sintetizados más recientemente son de gran interés ya que suponen un valioso instrumento para aumentar selectivamente la función serotoninérgica de utilidad no sólo terapéutica sino también para el estudio de los

mecanismos de transmisión serotoninérgica y de las funciones fisiológicas de las neuronas serotoninérgicas cerebrales (Fuller R. W., 1982).

Desde el descubrimiento accidental de los antidepresivos tricíclicos , aún no se conoce con certeza el mecanismo por el que conducen a la mejoría clínica. Se ha sugerido que podrían actuar bloqueando la recaptación de los neurotransmisores , aumentando con ello la concentración en el espacio sináptico.

Los programas de investigación durante los últimos 25 años han procurado aumentar la selectividad de la acción de los antidepresivos a través de la síntesis de fármacos diseñados para actuar predominantemente sobre una u otra de las dos monoaminas presuntamente implicadas: la noepinefrina y la serotonina. Así la maprotilina inhibe de modo selectivo la recaptación de noradrenalina. La zimelidina se sintetizó al buscar un fármaco específicamente inhibidor de la recaptación serotoninérgica pero hubo de ser retirado del mercado por su relación con la aparición del síndrome de Guillain-Barré . La fluvoxamina se introdujo en el Reino Unido en clínica en 1986. La clorimipramina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina , pero su metabolito no lo es (Lader M. 1988).

Las estructuras químicas de los inhibidores de la recaptación cubren un amplio rango con escasa similitud

entre sí . Todos tienen grupos amino primarios o substituídos separados de un núcleo aromático por grupos cíclicos ramificados o en cadena. Varios tienen sustitutos halógenos en el núcleo aromático (Fuller y Wong , 1990). En algunos casos el sustituto sobre el nitrógeno es un elemento importante en la selectividad de la acción . La desaparición del grupo metilo conlleva la inhibición de la racaptación de NA y no de 5-HT en la clorimipramina y el aumento de la potencia de la inhibición de la 5-HT en la zimelidina.

La estructura química de la fluoxetina (-+) N-metil-3 ((alfa ,alfa ,alfa -trifluoro-p-tolil)oxi) proilamina, que se muestra en la fig. 2.6 , carece del núcleo de tres anillos que forma parte de la molécula de los ATC , como imipramina y amitriptilina. El radical p-trifluorometilo del anillo fenoxilo de la molécula de fluoxetina es un importante elemento determinante de su potencia y especificidad como inhibidor de la captación de serotonina , Schmidt M. J. et al. 1988 . La nixosetina (LY94939) y la tomoxetina (LY139603) son fármacos análogos que se diferencian de la fluoxetina por poseer un radical o-metoxilo u o-metilo en lugar del radical p-trifluorometilo en el anillo fenoxilo .

Son inhibidores muy potentes y muy selectivos de la recaptación de norepinefrina (Wong y col. 1975a y 1982). El fármaco que posee un radical o-trifluorometilo en vez

del p-trifluormetilo en el anillo fenoxilo de la molécula de fluoxetina es cien veces menos potente que la fluoxetina inhibiendo la captación de serotonina (Wong y col 1975b).

2.3.2 ABSORCION

La fluoxetina se absorbe bien despues de la administración oral en sujetos normales y se liga a las proteínas séricas en el 94% (Aronoff G. R. et al 1984). Cuando se administra en cápsulas despues de un ayuno nocturno de 12 horas , las concentraciones plásmaticas máximas se obtienen de 4 a 8 horas . Con una solución oral de fluoxetina , se encuentran hallazgos similares, lo que indica que la biodisponibilidad relativa del fármaco se aproxima al 100%. El pico pásmatico alcanzado alrededor de la quinta o sexta hora va seguido de una disminución lenta.

Si se administran cápsulas de fluoxetina quince minutos despues de un ayuno protocolizado , se observa un retraso en la aparición de los picos plasmáticos de fluoxetina , lo que sugiere que la velocidad de absorción , así como el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima se retrasan por el alimento . Sin embargo , si se comparan las proporciones de absorción en ayunas y tras la ingesta con el área bajo la curva no se encuentran diferencias, por lo que se puede concluir que la absorción oral de fluoxetina es buena y que no se ve afectada por la presencia de comida (Lemberger l. et al 1985) . Tanto

la concentración plasmática máxima como el área bajo la curva son proporcionales a la dosis administrada , tras una dosis oral (Saletu et al 1985) .

Las concentraciones plásmaticas de la fluoxetina así como las de la desmetilfluoxetina después de dosis múltiples son mucho mayores que las máximas obtenidas con una sólo dosis .

Con dosis repetidas (40- 60 mg diariamente durante treinta días) se consigue un aparente estado de equilibrio en dos a tres semanas para la molécula original y en tres o cuatro para el metabolito .

Las concentraciones plásmaticas en el estado de equilibrio de fluoxetina son mayores que las esperadas según una relación lineal . La molécula original parece seguir una relación no lineal como la descrita para el verapamil

Las de la desmetilfluoxetina pueden predecirse según una relación lineal con la dosis administrada. El aumento o disminución de la dosis puede no producir directamente un cambio proporcional en las concentraciones plásmaticas (Aronoff G. R. et al 1984). Las concentraciones de desmetilfluoxetina tienen una gran variabilidad intersujeto, consistente con conocidas diferencias metabólicas individuales (Davis , 1983). La proporción fluoxetina / norfluoxetina se mantiene constante en cada sujeto y no se correlaciona con la dosis .

2.3.3 DISTRIBUCION

La larga vida media de la fluoxetina , la de la norfluoxetina , la duración de la radioactividad total y el extenso periodo de excreción de la droga y los metabolitos urinarios hacen suponer que tanto la molécula original como sus metabolitos se secuestran en los tejidos y son liberados lentamente . Los estudios en animales revelan que se almacenan fundamentalmente en el pulmón (Wold J. S. et al 1976). En orden decreciente la fluoxetina aparece significativamente en riñón y en diversas zonas del cerebro . Es mínima en el corazón . No se observan diferencias entre las concentraciones del tálamo , cerebelo , tronco cerebral , cerebro medio y hemisferios cerebrales . Las concentraciones tisulares son de 50 a 60 veces las plasmáticas y la de la desmetilfluoxetina supone el doble o triple que la de la fluoxetina.

El aclaramiento plásmático de la fluoxetina desciende desde 36 a 50 litros/hora con una sólo dosis a 9-12 litros/hora en estado de equilibrio .

El volumen medio de distribución disminuye de 42 a 20 litros/kg con una dosis única a múltiples dosis , con importantes diferencias individuales . Para la desmetilfluoxetina tanto el aclaramiento plasmático (de 8 a 12 litros/hora) como el volumen de distribución (30 a 60 litros/kg) son similares en dosis únicas y múltiples

(FPM 1985).

Los datos farmacocinéticos en sujetos clasificados según el grado de afectación renal no muestran diferencias en los parámetros : vida media plásmatica , aclaramiento plásmatico y volúmenes aparentes de distribución respecto del grupo control.

En los sujetos sometidos a un programa de diálisis las concentraciones tanto de fluoxetina como de la norfluoxetina no difieren antes y después de la hemodiálisis , por tanto , ésta no afecta al aclaramiento plasmático del fármaco (Lemberger L 1985).

La concentración plasmática de fluoxetina es también indistinguible en deprimidos con tratamiento prolongado y en ancianos del grupo de sujetos sanos.

2.3.4 METABOLISMO

La fluoxetina se metaboliza en animales y en el hombre en el hígado por N-desmetilación dando lugar a un compuesto que tiene un perfil farmacológico similar a la fluoxetina por lo que respecta a su potencia y especificidad como inhibidor de la recaptación de 5-HT (Parli y Hicks , 1974). El otro metabolito principal es el p-tri-fluorometilfenol , formado por O-dealkilación que se excreta como sulfato o conjugado glucurónido . El enzima responsable de dicha transformación parece estar presente en el hígado , en el riñón y en el pulmón . El enzima

parece actuar mejor sobre la molécula madre . La reacción no se afecta por fenobarbital .

En la rata el fármaco original aparece como el responsable de la inhibición durante el primer periodo de la administración de fluoxetina , en tanto que el metabolito desmetilado , la norfluoxetina , debe ser el responsable del efecto tardío (por ejemplo a las veinticuatro horas) (Schmidt M. J. y col 1988). La vida media de la fluoxetina alcanza las setenta horas y la de la norfluoxetina llega hasta las trescientas treinta horas (Nash y col 1982) . Una medida útil para evaluar la duración de la acción de la fluoxetina es la disminución de la concentración del ácido 5 -hidroxiindolacético. Una hora después de la administración intraperitoneal de una única dosis de 10mg/kg en ratas de fluoxetina , la propia fluoxetina predomina en el cerebro . Posteriormente la concentración de fluoxetina disminuye, se produce un aumento paralelo de la concentración de norfluoxetina y la concentración de 5HIAA permanece baja , por lo que cabe suponer que sea achacable a la acción del metabolito la persistencia de la inhibición de la recaptación (Lemberger et al 1978).

En contraste con las consecuencias del metabolismo en otros fármacos , sobre la fluoxetina el efecto metabólico consiste en la prolongación de su acción. Los antidepresivos tricíclicos como la imipramina o la

clorimipramina son inhibidores de la recaptación de 5-HT in vitro . Estas drogas son metabolizadas in vivo por N-desmetilación a aminas secundarias que inhiben preferentemente la recaptación noradrenérgica , es decir , el metabolismo de estos fármacos destruye su potencia y especificidad como inhibidores de la recaptación de 5-HT. Por otra parte , la zimelidina debe ser metabolizada para conseguir su máxima inhibición in vivo. Su metabolito desmetilado es más potente que la zimelidina en sí como inhibidor de la recaptación 5-HT y es igualmente selectivo. La mayor parte de la droga presente en cerebro después de la administración de zimelidina es el metabolito desmetilado (Ross et al 1981). La inhibición del metabolismo reduce marcadamente la eficacia in vivo de esta droga.

2.3.5 ELIMINACION

Después de la administración de fluoxetina marcada con carbono radiactivo , desaparece del plasma con una vida media de uno a tres días . Sin embargo , la radioactividad total persiste en altas concentraciones durante un extenso periodo de tiempo (mayor de veinte días) .

La concentración de norfluoxetina se eleva ligeramente después de que la de la fluoxetina y desaparece en siete a quince días , con una vida media entre la de la fluoxetina y la duración de la radioactividad total . Se

recupera en orina aproximadamente el sesenta por ciento de la dosis de la radioactividad administrada en un periodo de treinta y cinco días .

De la radioactividad recuperada , el compuesto original, fluoxetina , supone un 2,5% y la norfluoxetina libre el 10%. El resto aparece como metabolitos conjugados : 5,2% como fluoxetina conjugada y el 9,5 % como norfluoxetina conjugada El 12 % se recupera en heces . La cantidad aparecida en la saliva o en el aire espirado es insignificante (Lemberger L. 1985).

La fluoxetina atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica . Aún no se ha determinado su inocuidad en el embarazo.

2.3.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Con las drogas en general las interacciones pueden ocurrir mediante distintos mecanismos: la unión a proteínas plásmáticas, el metabolismo , la absorción y el efecto farmacológico aditivo o sinérgico.

La unión a proteínas plasmáticas de la fluoxetina es del 94%. La droga no es desplazada por digoxina o digitoxina .Tampoco la fluoxetina puede por sí misma desplazar a dichos fármacos de su unión a proteínas. No interfiere con la warfarina o con la tolbutamida , drogas conocidas por ser desplazadas de su unión a proteínas por otros compuestos .

La unión de fluoxetina a las proteínas no cambia si es incubada con plasma de pacientes urémicos (Lemberger 1985).

En estudios animales la fluoxetina se comporta con un importante inhibidor del metabolismo microsomal hepático de varios depresores del SNC , potenciando sus efectos farmacológicos (Fuller et al 1976).

En ratas la administración previa de fluoxetina prolonga la vida media de warfarina (Rowe , 1978). No ocurre lo mismo en el hombre , de lo que puede deducirse que la inhibición metabólica de la fuoxetina es específica para la especie. En el hombre tampoco modifica las concentraciones plasmáticas de diacepam , clorotiazida , secobarbital , etanol o tolbutamida . No interfiere con el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales ni con las consecuencias fisiológicas , psicométricas ni psicomotoras producidas por la ingesta etílica (Lemberger L. 1985).

2.3.7 EFECTOS EN LA RECAPTACION DE MONOAMINAS

La captación de serotonina in vitro por sinaptosomas cerebrales de rata se reduce tanto con administración i.p. de fluoxetina , como con administración oral (Wong y cols 1975) . En perros se ha demostrado que la disminución de la captación da lugar a una disminución concomitante de la serotonina plaquetaria proporcional a la dosis (Fuller y

Wong 1987) .

En el hombre , la fluoxetina produce una disminución de la serotonina plaquetaria endógena de hasta el 65% con dosis de 30mg/ día durante siete días y de 80% a los 30 días , lo que indica una incapacidad de las plaquetas de acumular serotonina en presencia de fluoxetina. La recaptación de serotonina se inhíbe un 63% a los 7 días y un 75% a los 30 días (Lemberger et al 1978). Ambos datos dependen de la dosis . Las constantes de inhibición , k_i , descritas para la fluoxetina como inhibidor de la recaptación de monoaminas por sinaptosomas de rata in vitro son de 55 nmol/litro para la serotonina , 9500 nmol/litro para la norepinefrina y de 13000 nmol/litro para la dopamina (Wong y col. 1975b) .

La fluoxetina tiene muy poca afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos o histamínicos H_1 . Los valores k_i descritos para la potencia y selectividad en la inhibición de serotonina y sus enantiómeros son muy similares : 21 nmol/litro para la forma (+) , 30 nmol/litro para la forma (+-) y 33 nmol/litro para la (-) (Wong y col 1985) .

La fluoxetina inhíbe la recaptación serotoninérgica de las plaquetas de la rata con una IC_{50} de 100nmol/litro (Horng y Wong, 1976) . El plasma de sujetos tratados con fluoxetina , es capaz de inhibir la recaptación serotoninérgica de sujetos no tratados (Lemberger et al

1978) . Este compuesto no modifica la hipertensión inducida por tiramina ni por norepinefrina intravenosa lo que indica que no afecta a la transmisión noradrenérgica (Lemberger L 1985). Wong y Bymaster en 1984 propusieron el uso de la fluoxetina como radioligando para marcar el transportador dada su gran afinidad por dicha estructura.

Es reseñable que con la administración crónica de fluoxetina, se ha observado una disminución de los sitios de unión 5-HT₁ en cerebros de rata . Estos cambios son detectables a las 48 horas de la administración (Wong y cols ,1985) en consonancia con los estudios de alta afinidad de la fluoxetina tanto por los receptores mencionados (Wong y cols , 1983), como por los 5-HT₂. No aparece modificación de la unión de radioligandos a receptores alfa₁, alfa₂, beta , colinérgicos muscarínicos , histamínicos H₁ u opiáceos .

En los cerebros de rata se ha demostrado (Fuller y col 1974) que la fluoxetina produce una disminución del recambio de serotonina , como se evidencia por el descenso de A-5HIA , persistente durante 24 horas después de una única inyección i. p.

La experimentación animal ha aportado otros datos que apoyan la disminución del recambio serotoninérgico con fluoxetina : Fuller y col en 1974 demostraron la menor acumulación de A-5HIA tras la administración de probenecid, así como la menor velocidad de descenso de la concentración

de serotonina tras la inhibición de la hidroxilación del triptófano ; Fuller y Wong en 1977 , la menor acumulación de 5-hidroxitriptófano tras la inhibición de la decarboxilasa y Bymaster y Wong en 1977 la menor incorporación del triptófano radiactivo a la serotonina y al 5-HIAA.

La fluoxetina antagoniza la liberación serotoninérgica inducida por PCA (p-cloroanfetamina) dado que también la PCA es sustrato del transportador (Meek y col 1971). También antagoniza la inducida por la fenfluramina, por la B,B difluoro-PCA (Harvey y col 1977), por la alfa-etil-p-metil m- tiramina (H75/12) (Fuller y col 1975) y por la alfa -p-metil-tiramina (H77/77) (Fuller y Wong 1977). No contrarresta la deplección de norepinefrina inducida por H77/77 en cerebro de rata o la inyección intravenosa de 6-OH-Dopamina en el ratón ni la captación de norepinefrina tritiada en el corazón de rata (Schmidt 1988 rev.).

2.3.8 CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA INHIBICION DE LA RECAPTACION

La primera consecuencia de la inhibición de la recaptación serotoninérgica , cabe esperar que sea el aumento del neurotransmisor en la hendidura sináptica dado que el mecanismo fisiológico mediante el que se elimina la mayor parte de la serotonina liberada es la recaptación .

No se dispone de técnicas que permitan cuantificar directamente la concentración serotoninérgica en la hendidura sináptica , pero existen aproximaciones experimentales indirectas que apoyan el aumento de serotonina en dicha estructura.

Se ha demostrado un incremento de la serotonina extraneuronal en el rafe mediante citofluorometría (Geyer y col 1978) , en el cuerpo estriado con técnicas voltamétricas (Marden y col 1979) y en el líquido obtenido mediante cánulas de presión/tracción en el núcleo accumbens (Guan y McBride , 1986) del cerebro de rata tras la administración de fluoxetina. El aumento de la concentración de serotonina en la hendidura sináptica conduce a una activación de los receptores , probablemente autorreceptores presinápticos o receptores postsinápticos, Schmidt y col 1988 , . Como consecuencia de la activación de los autorreceptores presinápticos se reduce la descarga de las neuronas serotoninérgicas así como la síntesis y liberación de 5-HT .

Las consecuencias funcionales de la activación de los receptores postsinápticos incluyen la activación de las secreciones hormonales (cortisol y en menor medida prolactina) , disminución de la ingesta , alteraciones en el sueño y comportamiento en experimentación animal y en el hombre e incremento de la acción analgésica de la morfina entre otros.

La fluoxetina causa una disminución del sueño REM en la experimentación animal proporcional a la dosis (Pastel R H y Fernstrom J D 1987). El efecto es de inicio brusco y de larga duración y se potencia si se asocian la fluoxetina y el triptófano . En hombres sanos , la fluoxetina reduce el sueño REM y la duración total del sueño e incrementa el estadio 1 y la vigilia (Nicholson A N y Pascoe P A 1988). Según Von Bardeleben et al en 1986, el estudio electroencefalográfico del sueño refleja como hallazgo más consistente tras la administración de fluoxetina en voluntarios sanos , la supresión del sueño REM sin cambios importantes en otros estadios o en la tumbescencia peneana .

Los datos provenientes del estudio electroencefalográfico en voluntarios sanos durante la vigilia se aproximan al patrón observado con los ATC tipo desipramina , que consiste básicamente en aumento en la actividad alfa , incremento en amplitud y eventualmente por atenuación de la actividad lenta y rápida , disminución de la frecuencia media y de la desviación de la frecuencia que indican aumento de la vigilancia .

Con dosis de 75mg en el EEG de descanso aumenta la actividad lenta y la rápida , lo que sugiere un patrón tipo amitriptilina de características sedantes. Los cambios son máximos en un periodo de ocho a diez horas (Saletu y Grunberger , 1985). Estos mismos autores encontraron el

patrón electroencefalográfico tipo desipramina tras la administración de sertralina y de fluvoxamina , otros inhibidores de la recaptación serotoninérgica, que también han sido constatados con la zimelidina (Schenk et al 1981) por lo que concluyen que los inhibidores de la recaptación serotoninérgica tienen menos propiedades sedantes que los ATC clásicos tipo imipramina y amitriptilina .

Durante varios años ha sido objeto de numerosas investigaciones el papel de las neuronas serotoninérgicas en la regulación de la ingesta alimenticia en el hipotálamo . Wurtman y Wurtman en 1977 encontraron que la fluoxetina reduce selectivamente la ingesta calórica no proteica en ratas con acceso libre a la comida . Se encontró un efecto similar con la fenfluramina , cuya actividad anorexianta se cree que está mediada por la liberación serotoninérgica .

Por otra parte , la anfetamina (aparentemente actuando a través de la liberación catecolaminérgica) reduce la ingesta de modo no selectivo . Ferguson en 1986 demostró una pérdida de peso importante en obesos no deprimidos después de varias semanas de tratamiento con 65mg de fluoxetina . Observó que aquellos con una mayor pérdida de peso puntuaban más alto en una escala de medición de la avidez por los hidratos de carbono . La característica de los fármacos que actúan sobre la serotonina de preservar la ingesta proteica les convierte en

especialmente útiles en el tratamiento de la obesidad. La mayoría de los estudios sostienen , sin embargo , que el efecto anorexiantes de los bloqueantes de la recaptación serotoninérgica es pequeño y que requieren para conseguir la máxima eficacia la combinación con triptófano (Fuller, 1982).

La fluoxetina sólo produce analgesia de modo inconsistente en la mayoría de los tests de experimentación animal , sin embargo , los datos que aporta la literatura apoyan la potenciación de la analgesia morfinica que comunicaron por vez primera Messing y col en 1975 .

Antagoniza la hiperalgesia que sigue al tratamiento con p-clorofenilalanina y la que sigue a una dieta pobre en triptófano.

La fluoxetina disminuye la tensión arterial en ratas con hipertensión espontánea o inducidas experimentalmente (Fuller et al 1979) y reduce la bradicardia refleja inducida en ratas por epinefrina o por anestesia con uretano . En voluntarios sanos no altera la frecuencia cardiaca ni la tensión arterial.

La fluoxetina tiene un perfil favorable de efectos secundarios respecto al perfil de los ATC . Los escasos efectos indeseables no pueden adscribirse en general a actividad anticolinérgica . El efecto adverso más frecuentemente observado es la náusea sin asociación con vómitos y disminuye con el tiempo. No presenta

cardiotoxicidad ni interacciona con las consecuencias psicomotoras producidas por la ingesta etílica. No se detectan anomalías reseñables en los datos de laboratorio. Se han comunicado algunos casos de erupciones cutáneas reversibles, asociadas ocasionalmente con artralgias y/o urticaria (Zerbe R, 1985).

2.3.9 CAMBIOS NEUROENDOCRINOS

La transmisión serotoninérgica se ha implicado en la regulación de hormonas de la pituitaria . Las hormonas estudiadas con más frecuencia son la corticotropina , la prolactina y la hormona de crecimiento. La serotonina estimula la liberación del CRF en hipotálamo aislado de rata. Este hallazgo sugiere que el estímulo serotoninérgico puede jugar un papel en la regulación de la función pituitaria adrenocortical in vivo en ratas . Los datos obtenidos con fluoxetina y otros agonistas directos o indirectos serotoninérgicos soportan esta hipótesis (Fuller 1982).

La fluoxetina aumenta los niveles del CRF (factor liberador de corticotropina) en el plasma portal hipofisario y los de adrenocorticotropina (ACTH) en el plasma periférico (Gibbs y Vale 1983). La fluoxetina causa un incremento proporcional a la dosis en el cortisol sérico de ratas a dosis conocidas que inhiben la captación de 5-HT en las neuronas cerebrales (Fuller y col 1976).

El efecto en la corticosterona es de duración más

breve que la inhibición de la captación por fluoxetina probablemente en relación con la disminución del recambio serotoninérgico y en la actividad neuronal que existe tras la fluoxetina (Fuller 1982). A pesar de la persistencia de la inhibición de la recaptación pueden ocurrir cambios compensatorios en los receptores implicados en el estímulo de la secreción de cortisol que hagan volver su concentración a valores normales. Una vez que los valores de corticosterona han vuelto a la normalidad (de 2 a 4 horas de una inyección de fluoxetina) , persiste una potenciación de la capacidad del L-5HTP para estimular la secreción de corticosterona(Fuller et al 1976) . Fuller et al en 1975 han constatado que altas dosis de 5HTP incrementan la concentración de corticosterona sérica en ratas , pero no existe evidencia convincente de que el efecto esté mediado por vías serotoninérgicas , dado que altas dosis de 5HTP puede tener efectos no específicos debido a su conversión a serotonina en localizaciones que contienen la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos que normalmente no forman 5HT. La capacidad del pretratamiento con fluoxetina de potenciar el efecto del 5-HTP refuerza la creencia de que dicho efecto esté mediado por las sinapsis serotoninérgicas, como lo hacen otras líneas de evidencia de estudios con agonistas serotoninérgicos, drogas liberadoras de la serotonina y otros inhibidores de la recaptación serotoninérgica.

En contraste con la potenciación de los efectos del L-5HTP, la fluoxetina antagoniza la elevación de la corticosterona sérica inducida por la p-cloroanfetamina (Fuller y Snoddy 1980) . Esta elevación se cree que ocurre vía la liberación de serotonina a través de la acción sobre el sistema transportador de membrana . La fluoxetina , al inhibir la recaptación de p-cloroanfetamina , antagoniza la liberación de serotonina y la elevación en la concentración de corticosterona.

Aunque la fluoxetina incrementa el efecto del L-5HTP y antagoniza el efecto de la p-cloroanfetamina , no altera la capacidad de la quipazina para aumentar la concentración sérica de corticosterona (Fuller y Snoddy 1980) .

La quipazina actúa directamente en los receptores postsinápticos, de modo que estos resultados son compatibles con la idea de que todos los efectos de la fluoxetina en la corticosterona sérica y su modificación por otras drogas se relacionan con la capacidad de la fluoxetina para inhibir la recaptación en las neuronas serotoninérgicas (Schmidt y col 1980) .

El pretratamiento con fluoxetina también incrementa la capacidad del L-5HTP para aumentar la prolactina sérica en ratas (Krulich L. 1975) . Este efecto parece ser debido a la estimulación de la secreción de un factor liberador de PRL más que a ninguna influencia en la supresión dopaminérgica de la secreción de PRL . Se ha comunicado

después del tratamiento con L-5HTP y con fluoxetina un aumento en los niveles séricos del factor liberador de PRL. De acuerdo con la mayoría de los estudios la fluoxetina por sí sola aumenta el cortisol sérico tanto en estudios animales como en el hombre (Von Bardeleben et al 1986), pero no eleva la prolactina significativamente respecto del placebo. Sin embargo , tras un tratamiento de tres días con 30mg de fluoxetina en un grupo de varones sanos , sí aparece incremento en la liberación prolactinémica inducida por la insulina (Masala et al , 1979) .

Tampoco modifica la secreción de testosterona, hormona luteinizante (LH) o la estimulante de los folículos (FSH). Por otra parte, la fluoxetina eleva la concentración de B-endorfina en el plasma de las ratas y potencia el incremento de la B-endorfina siguiendo a cualquier stress (Sapun D I et al 1980 citado por Fuller en 1982).

2.3.10 EFECTOS EN EL COMPORTAMIENTO

La fluoxetina no es eficaz en algunos modelos de prueba en animales que han sido empleados para seleccionar posibles fármacos antidepresivos . La mayoría de los test de comportamiento animal han sido seleccionados para demostrar la actividad antidepresiva de los ATC , todos los cuales inhiben la recaptación de NA (además de la de serotonina en algunos casos) . El resultado observable en

dichos tests depende de la acción sobre la NA y por tanto la fluoxetina es inactiva (Fuller 1982). No evita la hipotermia inducida por reserpina o apomorfina en el ratón (Slater y col 1979) , ni reduce la inmovilidad en la prueba de natación forzada de la rata (Porsolt y col 1979).

La fluoxetina contrarresta la conducta muricida en la rata, un efecto característico de muchos fármacos antidepresivos (Stark y cols 1985).

La fluoxetina no produce cambios ostentosos en el comportamiento animal cuando se administra sólo , sin embargo , se observa hiperactividad estereotipada en combinación con trancilpromina y en combinación con 1-5HTP produce un síndrome de comportamiento motor caracterizado por movimientos recíprocos de desplazamiento de las patas anteriores , virajes de la cabeza , abducción de miembros posteriores , aumento de la actividad locomotora y temblores . Este síndrome de comportamiento se admite como referencia de la actividad serotoninérgica(Fuller 1982). La fluoxetina reduce la autoestimulación en ratas con electrodos en la porción caudal del haz medio del prosencéfalo , efecto que es parcialmente reversible con metisergida , un antagonista de la serotonina. Facilita los efectos hipértermicos de la autoestimulación eléctrica en el rafe medio de la rata.

Potencia y prolonga la inhibición de las neuronas

corticales mediante serotonina aplicada por iontoforesis o mediante estimulación del núcleo del rafe. Restaura la tasa reducida de adquisición de evitación pasiva en ratas bulbectomizadas. (Fuller 1982) . Antagoniza la inhibición presináptica del reflejo monosináptico extensor en gatos. El tratamiento con fluoxetina aumenta la depresión en el comportamiento que sigue a la administración de L-triptófano en palomas en un programa de comportamiento operante con comida (Hingtgen J N et al 1975).

En un diseño experimental propuesto para evaluar el poder ansiolítico de los bloqueantes de la recaptación serotoninérgica, J Mos y Olivier B en 1989 miden las vocalizaciones de malestar en roedores de nueve días de edad ante la separación de su madre o hermanos . La fluoxetina disminuye la ansiedad en la condición experimental más fuerte (baja temperatura) .

Los estudios psicométricos en el hombre demuestran deterioro en la atención , tiempo de reacción , humor y afectividad respecto al placebo con una dosis única de 30mg de fluoxetina .

Con dosis de 60mg aumentan la concentración , la variabilidad de la atención y el diámetro pupilar, en tanto que empeora la afectividad . A dosis de 75mg se deterioran la atención , la concentración y la variabilidad de la atención , a pesar de lo cual, aumenta en los sujetos la sensación de bienestar . La máxima eficacia de la fluo-

xetina sobre el SNC ocurre entre las ocho y las diez horas (Saletu y Grunberger , 1985) , lo que sugiere que es necesaria la presencia de un metabolito.

2.3.11 POTENCIACION DE LOS EFECTOS DEL TRIPTOFANO

La potenciación o interacción sinérgica entre la fluoxetina y el L-5HTP constituye una excelente evidencia de que cualquier efecto está mediado por su acción a nivel sináptico . La fluoxetina potencia la elevación de corticosterona y de prolactina en ratas, las sacudidas de cabeza en ratones, el síndrome de comportamiento serotoninérgico en ratas y ratones ,la supresión del condicionamiento operante en ratas y palomas, la supresión de ingesta sólida y de leche en ratas, la supresión del sueño REM en ratas y gatos y el descenso de la T A en ratas.

2.3.12 APLICACIONES TERAPEUTICAS

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina tienen una serie de ventajas con respecto a los antidepresivos tricíclicos en sus aplicaciones clínicas . Carecen de los efectos secundarios relacionados con acciones anticolinérgicas , antihistaminérgicas , o antiadrenérgicas . No producen efectos indeseables en el corazón ni ganancia de peso. La fluoxetina fué el primer inhibidor selectivo de la recaptación serotoninérgica

introducido como antidepresivo en el mercado norteamericano (Fuller y Wong 1990).

Las pruebas acerca de la eficacia de la fluoxetina como antidepresivo son amplias y convincentes . Se ha demostrado en múltiples estudios que este fármaco es igualmente eficaz que otros antidepresivos de referencia y que ambos son superiores al placebo (Chouinard 1985 , Feighner y Cohn 1985, Stark y Hardison 1985 , Wernicke et al , 1987) . En los primeros estudios se empleaban dosis de hasta 80mg , sin embargo investigaciones posteriores han llevado a la conclusión que estas dosis eran innecesariamente elevadas .

La dosis de 20 mg es eficaz y supone la ventaja adicional de evitar efectos secundarios (Montgomery 1988).

La combinación de fluoxetina con bajas dosis de triptófano junto con carbidopa para bloquear su descarboxilación en tejidos periféricos aumenta la actividad antimioclónica con escasos efectos secundarios en el mioclonus de intención postanóxico que sigue a severas injurias cerebrales (Van Woert M H et al 1983).

La fluoxetina ha sido utilizada con éxito en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo por Turner et al 1985 , en el tratamiento de la obesidad (Levine et al 1987) y en el de la bulimia (Freeman y Hampson 1987) así como en el de los ataques de pánico (Gorman et al 1987). Recientemente ha sido comunicado éxito terapéutico

en la sintomatología afectiva e impulsiva en pacientes border-line refractarios a otros tratamientos (Cornelius et al , 1991) . Existen suficientes indicios experimentales como para considerar su posible eficacia en el alcoholismo (Rock-man et al 1982) , en la catalepsia (Babcock et al 1976) , en la migraña (Syvalahti et al 1979) y en el dolor crónico (Gourlay et al 1986).

3 METODOLOGIA

3.1 MUESTRA

La muestra está constituida por un grupo de 56 varones voluntarios sanos con una media de edad de 28.3 +- 3.1 años.

Pertenecía en su mayor parte al personal sanitario del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. El resto acudieron frente a una solicitud oral de colaboración que tuvo carácter altruista. Todos ellos fueron debidamente informados de la naturaleza de la prueba y dieron su conformidad por escrito .

Para ser admitidos debieron cumplir los siguientes requisitos :

1 / Sexo masculino . La homogeneidad en el sexo de la muestra supone un mayor rigor en los resultados tanto biológicos como psicológicos . En las pruebas hormonales, es imprescindible controlar el sexo de los integrantes de la muestra , ya que las mujeres presentan niveles de

prolactina sensiblemente superiores a los de los hombres. Este factor no afecta a la determinación de cortisol . Elegimos el sexo masculino para suprimir las variaciones hormonales características en el femenino según el momento del ciclo menstrual en mujeres en edad fértil . Por otra parte , la pertenencia a un único sexo facilita la corrección de los tests psicológicos , dado que en algunos de ellos las correcciones varían en función de este factor.

2/ Edad mayor de 18 años y menor de 40 . En la práctica , como puede observarse por la edad media de la prueba , así como por la desviación típica , la muestra resultó bastante homogénea en cuanto a edad .

3 / Nivel cultural como mínimo equivalente a estudios medios. Extracto cultural latino . Habla hispana .

Estos últimos factores tienen como objetivo evitar diferencias culturales en las evaluaciones psicológicas que pudieran interferir con los resultados de los tests.

4 / Ausencia de historia familiar positiva en parientes de primer grado de enfermedad mental , tratamiento psiquiátrico o muerte por suicidio .

5 / Ausencia de historia personal de trastorno psiquiátrico o consumo de drogas o alcohol .

6 / Ausencia de enfermedad orgánica .

7 / Ausencia de cualquier tratamiento farmacológico en los quince días previos a la realización de la prueba.

8 /Ausencia de cualquier acontecimiento vital significativo en las dos semanas previas a la realización de la prueba que pudiera suponer una carga emocional para el sujeto .

Los sujetos pertenecían en su mayoría al ámbito sanitario por lo que presentaban una acusada familiaridad con las pruebas sanguíneas . Los que no pertenecían al ámbito sanitario declararon que dicha prueba no suponía un motivo especial de estrés .

Ninguno de los sujetos había realizado ninguno de los tests psicológicos aplicados con anterioridad .

Dado el carácter altruista de la prueba , cuyo único beneficio consistió en facilitarles una comunicación posterior individualizada y confidencial de los resultados, era de esperar ciertas características en la muestra tales como un alto grado de sinceridad y cooperación .

Se exponen la tabla 3.1 las características demográficas de la población , incluyendo edad (E) , lugar de nacimiento (CP capital de país , CPP capital de provincia , CIP ciudad de provincia y PP pueblo pequeño); estado civil (E C) que incluye soltero S , casado (C) y divorciado (D) ; grado de instrucción (G I) que incluye E (estudiante) , L (licenciado) , D (doctor) y DI (diplomado); profesión (P) y nivel socioeconómico (NSC) que incluye A (alto) , MA (medio-alto) y M

medio .

3.2 METODO

El estudio constó de dos partes : la parte biológica (test de fluoxetina) y la parte psicológica (evaluación de la personalidad) . Ambas fueron realizadas con un intervalo máximo de 15 días .

3.2.1 TEST DE FLUOXETINA

Las determinaciones hormonales de prolactina y de cortisol tras el bloqueante de la recaptación serotoninérgica , fluoxetina, constituyeron en el estudio la parte destinada a la evaluación indirecta de la función serotoninérgica . Los fundamentos del valor de dicha prueba han sido previamente considerados de un modo general en la introducción en el capítulo correspondiente a la neuroendocrinología serotoninérgica y de modo más específico en el dedicado a la farmacología de la fluoxetina .

El protocolo de investigación se llevó a cabo en los Servicios de Psiquiatría y de Medicina Nuclear en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

3.2.1.1 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Todos los sujetos que participaron en el estudio declararon no haber tomado fármacos , alcohol o cualquier otro tipo de tóxico por un periodo previo a la realización de la prueba de al menos quince días .

Según un acuerdo previo , la noche anterior a la realización de la prueba , durmieron en su casa un tiempo medio de ocho horas en condiciones adecuadas de sueño fisiológico asegurándonos que se respetó el ayuno nocturno.

Se les citó en el Servicio de Medicina Nuclear a las 6.30 horas a.m. . A las 6.45 se les introdujo un catéter en vena antecubital conectado a suero fisiológico para mantener permeable el sistema con lo que comenzó la parte dedicada en el protocolo de investigación a la extracción de muestras de sangre para llevar a cabo las determinaciones hormonales .

A las 7.30 horas a.m. se les administraron por vía oral 80 mg de fluoxetina.

3.2.1.1 CONSIDERACIONES METODOLOGICAS SOBRE LAS DETERMINACIONES HORMONALES DE CORTISOL Y DE PROLACTINA

Desde la introducción del catéter en vena hasta la obtención de la primera toma tiene que transcurrir un periodo mínimo de 30 minutos para reducir la repercusión del stress generado por el pinchazo y la realización de la

prueba .

Se deben realizar dos extracciones separadas unos treinta minutos para determinar la basal dada la secreción pulsátil de las hormonas .

Debe evitarse cualquier situación de estrés que pueda repercutir sobre las concentraciones hormonales , por lo que es preferible postergar la recogida de muestras de sangre durante al menos una semana de adaptación si ha acontecido algún cambio en la vida del sujeto . Este factor justifica la conveniencia de proceder a las extracciones de muestras sanguíneas a través del catéter previamente colocado para evitar situaciones de estrés producidas por pinchazos sucesivos .

El periodo de tiempo que debe transcurrir desde que se despierta el sujeto hasta que se efectúa la extracción debe ser superior a hora y media para evitar la acción del sueño sobre la secreción de la prolactina .

3.2.1.3 PROCEDIMIENTO

La recogida de muestras de sangre para la determinación de cortisol y de prolactina se realizó según el siguiente procedimiento :

Las extracciones se llevaron a cabo entre las 7 horas a.m. y las 13.30 horas a.m. , comenzando aproximadamente una hora después de que el sujeto se hubiera despertado . Se procedió a cateterizar una vena en antebrazo que fué

mantenida permeable mediante la infusión de una solución salina . Unos treinta minutos después de la cateterización se realizó la primera extracción de sangre para determinar las concentraciones basales (minuto menos treinta que en el estudio coincidió con las 7 horas a.m.) de las hormonas en estudio , prolactina y cortisol . Al cabo de otros treinta minutos , a las 7.30 horas , se hizo una segunda extracción para determinar nuevamente las mismas hormonas (minuto 0). Inmediatamente después de la extracción realizada en el minuto 0 , se administraron 80mg de fluoxetina por vía oral distribuidos en cuatro cápsulas de 20mg . Se consideraron como concentraciones basales de ambas hormonas , la media de las concentraciones obtenidas entre los minutos menos 30 y 0 . Sucesivamente se obtuvieron muestras de sangre a través del catéter con un intervalo de 30 minutos , hasta completar 10 extracciones en total desde las 9 horas (minuto 90) , hasta las 13.30 horas p. m.(minuto 360).

Los sujetos permanecieron en decúbito supino o sentados , según se sintieran más cómodos , en un ambiente relajado y se les suministró a las 10.30 a.m. un desayuno protocolizado (café con leche). Se controló la glucemia para evitar que su variación pudiera interferir en los hallazgos hormonales de cortisol .

Las muestras obtenidas fueron centrifugadas y almacenadas a menos 20 grados centígrados hasta su

procesamiento . La sangre que resultó hemolizada se desechó.

Las determinaciones hormonales se llevaron a cabo mediante la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) utilizando " KITS " comerciales del Laboratorio SORIN Biomédica .

3.2.1.3.1 TECNICA DE RADIOINMUNOENSAYO

El RIA es una técnica que permite determinar cantidades muy pequeñas (ng y pg) de sustancias con carácter antigénico . Utiliza anticuerpos específicos contra las sustancias que queremos determinar .

El método se basa en la inhibición competitiva entre la sustancia antigénica no marcada y la sustancia antigénica marcada con un radionúclido , que compiten por su unión con el anticuerpo específico . Como resultado de dicha reacción se producirán complejos Ag-Ac marcados o sin marcar en función de que el Ag que participe en dicho complejo lo esté o no .

Ante concentraciones constantes de Ag marcado y de Ac, al aumentar la concentración de Ag , disminuirá proporcionalmente la concentración de complejos Ag-Ac marcados y aumentará la concentración de Ag marcado libre, con lo que disminuye el cociente B/F (B equivale a la concentración de $Ag*Ac$ y F equivale al $Ag*$ libre) y con

ello el cómputo de la radioactividad . Con concentraciones conocidas sucesivamente crecientes de Ag en forma de una solución estándar , se puede determinar una curva estándar en la que a cada concentración de Ag conocida corresponderá un cociente B/F inversamente proporcional que se traducirá en un cómputo de radioactividad . Para determinar la concentración de una sustancia en una muestra determinada, bastará con interpolar en la curva estándar el valor de la radioactividad obtenido en la muestra . Habitualmente los valores de radioactividad se manejan como porcentajes en relación a un cómputo de radioactividad total al que se da el valor 100% .

3.2.1.3.1 PROCEDIMIENTO DE ENSAYO PARA LA DETERMINACION DE CORTISOL

El ensayo se basa en la competición entre el cortisol marcado y el cortisol presente en una serie de viales con concentraciones estándar o presente en la muestra que será objeto de estudio , por su unión a un número fijo y limitado de sitios de unión del Ac . Después de la incubación , la cantidad de cortisol marcado unido al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad presente en la muestra . El método usado para la separación de B/F se basa en el uso de tubos cubiertos con anticuerpos, en los que el anticuerpo está fijo en las paredes de los tubos .

Los Kits de cortisol contienen los siguientes reactivos:

1 Cortisol marcado con I125

2 Cortisol estándar : se reconstituyen los contenidos de los viales según la pauta siguiente : el vial 0 contiene 1,5 ml de solución de suero humano , libre de cortisol . Los viales 1-6 contienen 1ml de solución de suero humano calibrado a 25 , 50 , 100 , 200 , 400 , 800 ng/ml de cortisol , lo que corresponde a valores respectivos de 68,8 - 137,5 - 550 - 1100 - 2200 nmol/l .

3 Tubos cubiertos , cuya cara interna está cubierta con antisuero de conejo

4 Suero control : reactivo liofilizado

El vial contiene cortisol humano y conservantes . El contenido del vial se reconstituye con 1 ml de agua destilada .

El método consiste en :

Se mantienen los reactivos a temperatura ambiente antes del ensayo . El ensayo se realiza por duplicado de acuerdo con el esquema representado en la tabla 3.2 , lo que equivale a seguir los siguientes pasos :

1 / Se pipetea 100 microlitros del Ag conocido o problema

2 / Se añaden 500 microlitros de hormona marcada

3 / Se mezcla el contenido de los tubos con un Vortex durante 1-2 segundos

4 / Se incuban 1,30 horas a 37°C

5 / Se aspira cuidadosamente el contenido de los tubos

6 / Se mide la radioactividad de los tubos

Se calcula la media de los cálculos para cada grupo de tubos . Se expresa la media de los cálculos de los estándares y las muestras como porcentaje en relación al cero estándar (relación B/Bo para cada tubo estándar o para la muestra de concentración desconocida)

cálculo medio estándar o muestras

$B/Bo\% = \frac{\text{cálculo medio estándar o muestras}}{\text{cálculo medio del cero estándar}} \times 100$

cálculo medio del cero estándar

Se llevan a un gráfico expresado en semilogaritmos los porcentajes calculados para cada estándar en función del contenido de cortisol expresado en ng. En ordenadas se representa la concentración de cortisol y en abscisas se representan los valores B/Bo X 100 . Se obtiene una curva de calibración , a partir de la cual puede calcularse la concentración de cortisol de la muestra problema .

El Kit tiene las siguientes prestaciones metodológicas:

1 /Especificidad

El porcentaje de reacciones cruzadas , calculadas de acuerdo a Abraham , muestra la especificidad del antisuero usado . Para el cortisol es del 100% , no presentando reacciones cruzadas con corticosterona.

2 /Sensibilidad

Es la cantidad mínima de cortisol capaz de disminuir la capacidad de unión del 5% . En nuestro laboratorio la sensibilidad es de $4,0 \pm 0,56\text{ng/ml}$

3 /Precisión

Las variaciones intraensayo e interensayo han sido determinadas utilizando muestras de referencia en distintas concentraciones . En nuestro laboratorio los valores son respectivamente de 4,5% y 9,6% .

3.2.1.3.3 PROCEDIMIENTO PARA EL ANALISIS CUANTITATIVO DE LA PROLACTINA EN MUESTRAS DE SUERO

El método utilizado es de tipo inmunoradiométrico no competitivo (IRMA) . Utiliza dos anticuerpos monoclonales que reconocen dos epitopos diferentes de la prolactina humana . El primer anticuerpo se fija en el tubo mientras el segundo se usa como trazador . El ensayo consiste en una incubación durante la cual la prolactina humana contenida en la muestra interviene en la unión del trazador con la fase sólida . La señal radioactiva que resulta será proporcional a la concentración de prolactina humana presente en la muestra . Después de la incubación

se elimina el material no ligado con un lavado .

Reactivos que contiene el Kit :

1 /Trazador : el vial contiene 11 ml de inmunoglobulinas monoclonales murinas anti-PRLhumana marcadas con I 125

2 /Stándares de prolactina : Se reconstituye el contenido del vial de cero estándar con 3ml de agua destilada . El de los estándares 1-6 con 0,5 ml de agua destilada . Las soluciones que resultan contendrán respectivamente concentraciones de 50 - 200 -500 - 10000 micro UI / ml de prolactina . La relación entre la unidad internacional y la unidad de masa es de $1\text{ng} = 30\text{ micro UI}$ / ml

3 /Tubos recubiertos

La cara interna de cada tubo está recubierta con inmunoglobulinas monoclonales murinas dirigidas contra un epitopo de la prolactina humana distinto de aquel contra el que van dirigida la inmunoglobulina utilizada como trazador .

4 /Suero control

Se reconstituye el contenido del vial (Prolactina humana con 0,5 ml de agua destilada .

5 /Búfer de lavado

Procedimiento operativo :

Los reactivos deben acondicionarse a temperatura ambiente antes del ensayo . Se procede a realizar determinaciones por duplicado . Los reactivos se distribuyen en el fondo de los tubos recubiertos de acuerdo con el esquema de la tabla 3.3 . Se preparan dos tubos no recubiertos con anticuerpos con 100 microlitros de trazador para el cálculo de la radioactividad total .

Se agita en el Vortex el contenido de los tubos y se incuba 18 a 22 horas a temperatura ambiente .

Se aspira cuidadosamente la mezcla y se lava 2 veces con 2ml de buffer.

Se mide la radioactividad de los tubos

Cálculo de resultados :

Se calcula la media de los cómputos para cada grupo de tubos después de haber sustraído el valor del fondo . Se expresa la media de los cómputos de los estándares y de las muestras como porcentaje en relación al cero estándar.

cómputo medio estándar o muestras

B/T % = ----- X 100

cómputo medio actividad total

Se llevan a un gráfico expresados en logaritmos los valores de la relación de la radioactividad proporcional y cada concentración conocida de prolactina en los estándares expresada en micro UI / ml . Se obtiene así una curva patrón , de cuya interpolación puede calcularse el valor de la muestra problema.

3.2.2 EVALUACION DE LA PERSONALIDAD

Para evaluar la personalidad se utilizaron los siguientes instrumentos de medida :

- 1 Cuestionario de personalidad 16PF
- 2 Cuestionario de personalidad EPI
- 2 Escala de búsqueda de sensaciones
- 3 Test de la mano
- 4 Miniinventario de rasgos anancásticos de la personalidad

Tanto el cuestionario 16PF de Cattell , como el EPI de Eysenck están diseñados para describir la personalidad total y se consideran , por tanto , pertenecientes a la teoría multirrasgo. Parten del supuesto de que todos participamos de una misma estructura de la personalidad , pero que diferimos unos de otros en función de la especial combinación de rasgos en cada individuo (M L García

Mérta, 1989) .

Los otros instrumentos están destinados a evaluar aspectos específicos de la personalidad tales como la búsqueda de sensaciones , los rasgos anancásticos de la personalidad y la agresividad (test de la mano) .

3.2.2.1 CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD 16PF

En el estudio se utilizó la versión española (Sección de Estudios TEA Ediciones S A , Madrid , 1975) del cuestionario cuyo título original en inglés es : " Sixteen Personality Factor Questionnaire (16PF) " . Institute for personality and Ability Testing , Champaign , Illinois , U S A . El autor es R B Cattell .

Permite una administración individual y colectiva .

Existen en uso o preparación seis formas diferentes. Por las características de la muestra se utilizó la forma A .

La duración de la autoadministración es de 45 a 60 minutos para la forma A .

Se puede aplicar a adolescentes y adultos , a partir de los 16 años .

La forma A consta de 187 cuestiones . Cada una de las cuales tiene tres alternativas . Existen en cada escala , rasgo , 10 o 13 elementos o cuestiones .

Aprecia 16 rasgos primarios de la personalidad de primer orden y cuatro de segundo orden . La forma A permite medir además la distorsión motivacional y la negación . Cada uno de los factores primarios evaluados por el 16PF tiene una denominación alfabética (desde A a Q4) y tiene un nombre técnico . Los factores de segundo orden se numeran de QI a QIV .

Se barema según unas tablas de decatipos para varones y mujeres , adolescentes y adultos para las formas A , B y C , también para A+B para adultos de cada sexo .

Como material se usa el manual , los cuadernillos (Formas A , B o C) , las hojas de respuesta y plantillas de corrección . Para la interpretación deben utilizarse además dos publicaciones complementarias : " 16PF , Guía para su uso clínico " (Karson y O'Dell , 1983 , 2ª Edición) y " 16PF ; monografía técnica " (Seisdedos , 1985 , 3ª edición).

Es un instrumento de valoración objetiva de la personalidad que pretende ofrecer una visión muy completa de la personalidad y se enmarca dentro de la teoría general de la personalidad del autor del cuestionario . La visión global de la personalidad se basa en la evaluación de 16 dimensiones o escalas esencialmente independientes y psicológicamente significativas , aisladas y definidas durante más de treinta años de investigaciones factoriales

en grupos de sujetos normales y clínicos de modo que cada factor ofrezca nueva información acerca de la persona estudiada . El cuestionario evalúa además ocho dimensiones secundarias , que son rasgos más amplios obtenidos , a partir de los factores primarios . Las dimensiones secundarias de mayor interés en las aplicaciones prácticas son cuatro que aparecen repetidamente en las muestras españolas . La distorsión motivacional y la negación (contestaciones al azar) son dos medidas correctoras o de validación de los resultados que aprecian las actitudes del sujeto al contestar .

La finalidad principal del autor es el examen de rasgos normales (más o menos desviados) en sujetos normales .

Para interpretar los resultados , las puntuaciones directas obtenidas en cada factor (cada respuesta puede recibir 2 , 1 o 0 puntos excepto en el factor inteligencia cuyas contestaciones reciben 1 o 0 puntos . Cada elemento o cuestión contribuye sólo a un factor primario , excepto en distorsión motivacional) , deben convertirse a una escala común y única que sitúe la puntuación del sujeto en relación con las obtenidas por un grupo normativo y definido en la población . La tipificación expresada en unas tablas permite la conversión de las puntuaciones directas en decatipos , es decir , en unas puntuaciones que se distribuyen en una escala de diez puntos equidistantes

en unidades típicas con una media en el decatipo 5,50 y una desviación de 2 decatipos . En una distribución normal los decatipos 5 y 6 se extienden a media desviación típica y los extremos 10 y 11 se encuentran a dos y media desviaciones típicas a ambos lados de la media . Los decatipos 5 y 6 son valores medios , 4 y 7 muestran una pequeña desviación en una y otra dirección , 2-3 y 8-9 indican una gran desviación y 1 y 10 son valores extremos . En distorsión motivacional se considera el punto crítico una puntuación igual a 7. En la escala de negación el punto crítico es igual a 6 .

3.2.1.1 JUSTIFICACION ESTADISTICA

FIABILIDAD

La consistencia o correlación de cada factor consigo mismo en diferentes condiciones o situaciones puede demostrarse de diferentes modos. El primer tipo de consistencia es la fiabilidad o concordancia de los resultados a través del tiempo . Ofrecemos los coeficientes de permanencia aportados en la monografía técnica en distintas muestras y con distintos intervalos test-retest para la forma A :

FACTORES

| A | B | C | E | F | G | H | I | L | M | N | O | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|
| 86 | 79 | 82 | 83 | 90 | 81 | 92 | 90 | 78 | 75 | 77 | 83 | 82 | 85 | 80 | 72* |
| 81 | 58 | 78 | 80 | 79 | 81 | 83 | 77 | 75 | 70 | 61 | 79 | 73 | 73 | 62 | 81** |
| 49 | 28 | 45 | 47 | 48 | 54 | 49 | 63 | 40 | 43 | 39 | 57 | 52 | 46 | 41 | 56*** |

Los valores expresados son coeficientes multiplicados por 100 :

* y ** reflejan los coeficientes de permanencia con un intervalo test-retest de una semana respectivamente en una muestra de 243 estudiantes canadienses y en 146 sujetos americanos . *** refleja los coeficientes de estabilidad en una muestra de 432 sujetos varones con cuatro años de intervalo .

VALIDEZ

Los elementos que aparecen en las distintas formas son aquellos que siguieron presentando validez significativa después de 10 análisis factoriales sucesivos y con diferentes muestras de sujetos según el autor del cuestionario . Mediante dichos análisis se han verificado tanto la existencia como la estructura de los 16 factores. La validez como hipótesis exige la elección de buenas medidas de los factores de personalidad tal y como estos son definidos .

Se puede evaluar directamente correlacionando las puntuaciones directas con los factores puros . El concepto de validez también puede evaluarse indirectamente determinando en que grado las correlaciones obtenidas entre las escalas del 16PF y un grupo representativo de variables

psicológicas diversas están de acuerdo con aquellas que se esperaría obtener a partir de los criterios conceptuales o factores puros . Ofrecemos los coeficientes de validez que aparecen en la monografía técnica :

FACTORES

| A | B | C | E | F | G | H | I | L | M | N | O | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 79 | 35 | 70 | 63 | 83 | 67 | 92 | 70 | 49 | 44 | 41 | 71 | 62 | 70 | 68 | 57* |
| 96 | 95 | 95 | 91 | 96 | 94 | 95 | 96 | 91 | 74 | 63 | 84 | 83 | 90 | 93 | 93" |

* expresa los valores de los coeficientes de correlación multiplicados por 100 con los factores puros (validez directa) en una muestra de N=958 .

. expresa los valores de los coeficientes multiplicados por 100 en la estimación indirecta de la validez en una muestra de N = 606 varones y mujeres .

3.2.2.1.2 INTERPRETACION DE LOS FACTORES

De un modo general , las puntuaciones altas (8 a 10 decatipos) en los 16 factores primarios corresponden con los siguientes rasgos de la personalidad :

- A Afectividad
- B Inteligencia
- C Fuerza del yo
- E Dominancia
- F Impulsividad
- G Conformidad

H Atrevimiento
I Sensibilidad
L Susplicacia
M Imaginación
N Astucia
O Culpabilidad
Q1 Rebeldía
Q2 Autosuficiencia
Q3 Autocontrol
Q4 Ansiedad Flotante

En los manuales publicados sobre este cuestionario cada factor o escala recibe un nombre técnico tanto para las puntuaciones altas (decatipos 8 a 10) , como para las puntuaciones bajas (decatipos 1 a 3) . Estas publicaciones incluyen también una amplia descripción de cada rasgo de personalidad , así como una lista de sinónimos de uso corriente que omitimos para simplificar la exposición . Si nos parece oportuno , sin embargo, extendernos en la explicación de algunos factores determinados que tienen un claro interés para el estudio que se llevó a cabo en esta tesis doctoral :

FACTOR A

PUNTUACION BAJA . Decatipo 1-3 . SIZOTIMIA .

Las personas que puntúan bajo en la escala A se describen como reservados , críticos , aislados , rígidos , fríos , objetivos , predispuestos al enfado . En sus relaciones con los demás son obstruccionistas , inflexibles, egoístas e impersonales . Son típicamente introvertidos y huyen de las relaciones con los demás . Son poco afectuosos .

PUNTUACION ALTA . Decatipo 8-10 . AFECTOTIMIA

Son personas abiertas , afectuosas , participativas, bondadosos , confiados , impulsivos y generosos . Puntúa positivamente para el factor de segundo orden Extraversión.

FACTOR F

PUNTUACION BAJA . Decatipo 1-3 . DESURGENCIA

Son personas graves , taciturnas , silenciosas , introspectivas , preocupadizas , ansiosas , obsesivas , lentas para aceptar situaciones , ligadas a los hábitos , rumiadoras . Frecuentemente una persona que puntúa bajo en F , tiende a la depresión , sobre todo si va acompañado de una alta puntuación en O (tendencia a la culpa) .

PUNTUACION ALTA . Decatipo 8-10 . SURGENCIA .

La persona que puntúa alto en F es impulsiva ,

habladora , animosa , rápida y viva , volátil . Probablemente mostrará tendencia extravertida , pero referida cualitativamente y esencialmente hacia sí misma. Se deja llevar por sus antojos momentáneos , a diferencia de la extraversión de las personas que puntúan alto en A, cuya participación sigue a deseos serviciales .

FACTOR G

PUNTUACION BAJA . Decatipo 1-3. POCA FUERZA DEL SUPEREGO O POCA ACEPTACION DE LAS NORMAS DEL GRUPO

Una persona que puntúe muy bajo en G es libre , voluble , frívolo , desatento a las opiniones de los demás, con muy poca consideración hacia las normas sociales . Una puntuación extremadamente baja puede indicar una falta grave de interiorización de las normas y por tanto una tendencia hacia la sociopatía.

PUNTUACION ALTA . Decatipo 8-10 . MUCHA FUERZA DEL SUPEREGO

Son personas conscientes , persistentes , moralistas, responsables , emocionalmente disciplinados, ordenados , dominados por el sentido del deber , preocupado por las normas y reglas morales . Son personas extremadamente rígidas y convencionales . Poseen todas las virtudes consideradas ideales en nuestra sociedad .

La probabilidad de que una persona con baja puntuación en G tenga una conducta sociopática depende de las puntuaciones obtenidas en la extraversión , el factor F, el factor H , el factor O y el factor Q3 .

FACTOR H

PUNTUACION BAJA . Decatipo 1-3 . TRECTIA

Las personas que puntúan bajo en H son cohibidas , tímidas , susceptibles , sensibles a la amenaza . Están sujetos a reglas . Tienen intereses reducidos . Son cuidadosos , considerados a ver los peligros .

PUNTUACION ALTA . Decatipo 8-10 . PARMIA .

Son atrevidos , emprendedores , les gusta conocer gente , son activos con evidente interés por el sexo opuesto . Son buenos interlocutores , impulsivos , con intereses emocionales y artísticos . Son descuidados , no aprecian signos de peligro .

Existe un importante grado de relación entre H+ , A+ y F+. Las diferencias residen en matices . F+ implica un cierto narcisismo y menos preocupación por los sentimientos que en los H+ . Los H+ presentan un grado de atrevimiento que no aparece en los A+ .

FACTOR N

PUNTUACION BAJA . Decatipo 1-3 . SENCILLEZ

Los sujetos que presentan estas puntuaciones son descritos como francos , sencillos , auténticos pero difíciles de manejar . Se les satisface fácilmente . Son socialmente descuidados , de mente imprecisa , poco juiciosos , poco hábiles para manejar motivos .

PUNTUACION ALTA . Decatipo 8-10 . ASTUCIA

Son individuos de mente exacta , calculadora , mundana, perspicaz . La persona que puntúa alto suele ser refinada , experimentada , emocionalmente alejada y disciplinada . Suelen ser ambiciosos . Su enfoque es intelectual y analítico .

FACTOR O

PUNTUACION BAJA . Decatipo 1-3 . ADECUACION IMPERTURBABLE

Son personas seguras de sí mismas , apacibles y serenas . La persona que puntúa bajo tiende a ser alegre y animosa , sin sensibilidad a la aprobación /desaprobación.

PUNTUACION ALTA . Decatipo 8-10 . TENDENCIA A LA CULPA

Estas personas suelen ser depresivas , preocupadas ,

llenas de presagios y con tendencia a reaccionar ansiosamente ante las dificultades . Una puntuación alta es muy frecuente en grupos clínicos de todo tipo . Se encuentran sometidas a una gran tensión y , por tanto , en una situación neurótica .

Además de una simple aprensividad , el valor O+ puede ser un buen índice de depresión especialmente si están presentes otras conexiones importantes con la depresión.

Se han demostrado puntuaciones significativamente mayores en O respecto del grupo control en madres de niños con problemas emocionales . El factor O+ ha aparecido como respuesta a situaciones traumáticas recientes en la vida del sujeto , como el suicidio del esposo o la muerte de un pariente .

FACTOR Q3

PUNTUACION BAJA . Decatipo 1-3 . BAJA INTEGRACION

Son personas autoconflictivas , despreocupadas de protocolos , orientadas por las propias necesidades . Tienen dificultades para trabajar con éxito en empresas en las que se premie la responsabilidad y la compulsividad , el control y el orden en los hábitos de trabajo . Son incapaces de organizar sus impulsos vitales para canalizar sus energías más en una labor constructiva que desintegradora .

PUNTUACION ALTA . Decatipo 8-10 . MUCHO CONTROL
DE SU AUTOIMAGEN

Son controlados , conocedores del alcance de sus deseos , socialmente escrupulosos , compulsivos , llevados por su autoimagen .

La persona que puntúa alto suele tener mucho control de sus emociones y conducta en general . Se programa para pensar antes de actuar y para tener todo en orden . Canaliza sus energías con efectividad . Es más enérgico que los demás en la realización de un trabajo , sigue intentándolo cuando encuentra difícil la solución de un problema , se mantiene firme cuando encuentra un obstáculo y nunca hace una promesa que no puede cumplir .

FACTOR Q4

PUNTUACION BAJA . Decatipo 1-3 . POCA TENSION
ENERGETICA

Son individuos relajados , tranquilos , no frustrados, aletargados . En determinadas situaciones puede verse comprometido su rendimiento debido a la pereza y falta de motivación . A veces aparece en individuos con problemas sicosomáticos (aparentemente cuando la ansiedad se ha concretado en un síntoma ya no se siente conscientemente).

PUNTUACION ALTA . Decatipo 8-10 . MUCHA TENSION
ENERGETICA

Son tensos , frustrados , impulsivos , forzados , sobreexcitados , de mal humor . Es el índice más importante de tendencias neuróticas agudas . Es el índice de ansiedad por excelencia . En una muestra de militares , discriminó con éxito los casos de ansiedad y con síntomas somáticos del grupo de sujetos bien adaptados . También discriminó entre las madres de niños con perturbaciones emocionales del grupo control de niños bien adaptados .

Cattell considera que los factores de primer orden relacionados entre sí permiten obtener dimensiones en mayor consonancia con la realidad . El análisis factorial de los factores primarios da lugar a los llamados factores de segundo orden . Estos factores se consideran factores de la personalidad más amplios y generales .

Se denominan desde QI a QIV y recogen las siguientes características de la personalidad :

QI Ansiedad baja - Ansiedad alta

QII Introversión - Extraversión

QIII Poca - Mucha Socialización controlada

QIV Pasividad - Independencia (Dependencia - Agresividad)

Nos interesa detenernos en este estudio en el factor QIII o socialización controlada .

El valor de este factor se obtiene a partir de operaciones realizadas con los decatipos obtenidos en los factores de primer orden excepto los obtenidos en el factor O (tendencia a la culpa) y en el factor Q2 , autosuficiencia .

Contribuyen aumentándolo en distinta medida las puntuaciones altas en los factores A (afectividad) , B (inteligencia) , G (conformidad) , I (sensibilidad) , L (suspicacia) N (Astucia) y Q3 (autocontrol) . Los valores altos en los factores C (fuerza del yo) , E (dominancia) , F (impul-sividad) , H (atrevimiento) , M (Imaginación) , Q1 8 rebeldía) y Q4 (ansiedad flotante) contribuyen a que el valor de QIII sea inferior.

PUNTUACIONES BAJAS . Decatipo 1-3 . POCA SOCIALIZACION CONTROLADA

La persona que puntúa bajo acepta pocas obligaciones se despreocupa de las normas . Actúa de un modo personal espontáneo e impulsivo , orientado por sus propias necesidades . Su conducta puede ser desajustada , poco social y descuida-da . Pude ser elegido líder en grupos informales .

PUNTUACIONES ALTAS . Decatipo 8-10 . MUCHA SOCIALIZACION CONTROLADA

La persona que puntúa alto suele ser escrupul osa , responsable y organizada ; en su conducta sigue a la vez y controladamente el yo psicoanalítico y el yo social

ideal. Sus metas se encuentran dentro de la normativa social , son prudentes y acomodaticias .

3.2.2.2 CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD EPI de H J Eysenck y S B G Eysenck

En el estudio , se utilizó la adaptación española del " Eysenck Personality Inventory " (EPI) de M Sanchez Turet y la Sección de estudio de Test de T E A , 2ª Edición, aparecida en 1982 .

El EPI es el resultado del desarrollo de un test de las mismas características , el " Maudsley Personality Inventory " de los autores H J Eysenck en 1959 y R R Knapp en 1962 .

Evalúa dos factores ortogonales y bipolares de la personalidad : el neuroticismo y la extraversión . En grandes rasgos , el neuroticismo señala la hiper reacción emocional general y la predisposición a la depresión neurótica bajo los efectos de stress ; la extraversión indica las tendencias impulsivas y sociables y la no-inhibición de un sujeto . Incluye una escala de sinceridad que permite identificar a los sujetos que tienden a responder en una dirección deseable .

Existen dos formas paralelas de aplicación (A y B).

Permite una administración individual y colectiva.

La duración de la aplicación es variable , de

aproximadamente unos doce minutos .

Se aplica a adolescentes y a adultos .

Existen unas tablas de tipificación con baremos de escolares y de profesionales de ambos sexos .

Como material de la prueba se incluyen un manual con las normas de aplicación , corrección , puntuación e interpretación; un ejemplar de la forma A o B y una plantilla de corrección.

En nuestro estudio , se utilizó la forma A.

La forma A consta de 57 cuestiones , cada una de las cuales tiene dos alternativas de respuesta (si / no). Existen para evaluar el factor neuroticismo 24 cuestiones, para evaluar el factor extraversión 24 cuestiones y para la escala de sinceridad 9 cuestiones .

Es un instrumento de valoración objetiva de dos dimensiones básicas de personalidad , que se enmarca dentro de la teoría general del autor del cuestionario . Parte de la hipótesis de la existencia de dos factores de la personalidad claramente diferenciados y particularmente importantes : la extraversión-introversión y el neuroticismo (emotividad o ansiedad)-estabilidad emocional (Eysenck H J , 1960 y 1963 ; Eysenck y Eysenck, 1968) . Según la teoría del autor , el comportamiento de las personas se sitúa en un punto dentro de un continuum que recorre la distancia entre los extremos bipolares de

ambas dimensiones.

El EPI se ha construido a partir de repetidos análisis factoriales sobre diferentes grupos de elementos. Según el autor , una gran parte de la varianza total común de diversos rasgos de personalidad que aparecen en amplias muestras de sujetos puede ser explicada en términos de los dos factores fundamentales . Aunque se reconoce la importancia de otros factores de la personalidad , ningún otro contribuye tanto a una descripción de la personalidad en el área no cognitiva .

Uno de los postulados básicos en la construcción del cuestionario es que es necesario ir más allá del análisis estadístico y que las dimensiones de la personalidad se deben confrontar y estructurar en el cuerpo principal de la psicología experimental y teórica . Considera que el factor N está en relación con el grado heredado de labilidad del sistema nervioso autónomo y que el factor E, se relaciona con el grado de excitación - inhibición prevalente en el S N C . Los sujetos introvertidos se caracterizarían por un fuerte potencial de excitación y un débil potencial de inhibición . En los extravertidos dominaría un fuerte potencial inhibitorio . El autor otorga un importante papel a la herencia de las dimensiones , si bien destaca que los modelos descriptivos en los que se define la naturaleza de N y E en el cuestionario se refieren a la personalidad en su aspecto fenotípico , en

tanto que otros test y estudios experimentales en los que se aplican los postulados básicos de la teoría de Eysenck apuntan hacia el aspecto genotípico de la misma .

3.2.2.2.1 DESCRIPCION DE LOS FACTORES BIPOLARES

NEUROTICISMO-ESTABILIDAD

La persona que puntúa alto en N es emocionalmente lábil e hiperreactiva . Son hipersensibles emocionalmente, con dificultades para recuperarse después de una situación emocional . Presentan numerosas quejas psicósomáticas , así como estados frecuentes de preocupación , ansiedad y otros sentimientos desagradables .

A pesar de su predisposición a reaccionar de modo neurótico ante situaciones de estrés , pueden adaptarse adecuadamente en la vida laboral , social , sexual y familiar .

El rendimiento escolar se correlaciona con altas puntuaciones en neuroticismo (alto nivel de conducta autónoma) e introversión (lenta acumulación y rápida disipación de la inhibición reactiva) .

La ansiedad propia del comportamiento neurótico facilita el aprendizaje en las tareas fáciles y lo dificulta en las más complejas . Los individuos que se sitúan en un nivel intermedio de esta dimensión obtienen mejores resultados en las pruebas de inteligencia . El nivel de vocabulario se correlaciona con el nivel de

neuroticismo . Es probable que el éxito escolar que aparece en los individuos neuróticos se deba a factores no relacionados con la inteligencia , tales como la perseverancia.

EXTRAVERSION-INTROVERSION

Los sujetos que puntúan alto en E , significativamente en extraversión , tienen tendencia a ser expansivos , impulsivos y no inhibidos , tienen numerosos contactos sociales y toman frecuentemente parte en actividades de grupo .

El extravertido típico es sociable , busca las emociones fuertes , se arriesga , hace proyectos y se conduce por impulsos del momento . Le gusta el cambio , es despreocupado , optimista, prefiere el movimiento y la acción , tiende a ser agresivo y pierde fácilmente la sangre fría . No posee gran control sobre sus sentimientos.

Se han encontrado relaciones significativas entre la extraversión y el número de palabras pronunciadas en una discusión en grupo , así como entre la extraversión y la búsqueda de sensaciones .

En el otro extremo , los individuos que puntúan alto en I son retraídos y distantes excepto con sus amigos íntimos . Son previsores , suelen pensar las cosas antes de decidirse . Desconfían de los impulsos del momento . No les gustan las emociones fuertes , prefieren llevar una

vida ordenada . Controlan sus sentimientos , no se conducen de una manera agresiva y raramente se encolerizan . Son tendentes al pesimismo , conceden gran valor a los criterios éticos . Son personas en quienes se puede confiar. Prefieren los libros a las personas .

Los extrvertidos son culpables de mayor número de violaciones de las reglas de tráfico y de mayor número de accidentes . Existe una relación negativa entre la extraversion y la perseverancia en las tareas mentales .

El éxito en los estudios se correlaciona negativamente con la extraversion , lo que se interpreta como debido a la preferencia del extrvertido por la rapidez frente a la precisión , así como a sus resultados mediocres en las tareas que exigen una atención prolongada en condiciones de monotonía y aburrimiento . Los extrvertidos disminuyen rápidamente su rendimiento en las tareas que exigen vigilancia .

Se han estudiado las diferencias entre introvertidos y extrvertidos . Se han encontrado cuatro características fundamentales :

Los introvertidos son más capaces de obtener más rápidamente respuestas condicionadas que los extrvertidos.

Los introvertidos neuróticos tienden a ser más inteligentes que los extrvertidos neuróticos .

Los intrvertidos superan a los extrvertidos en las tareas que exigen atención o un trabajo sostenido.

Los introvertidos emprenden las tareas con lentitud y precisión , en tanto que los extrvertidos son rápidos e imprecisos .

Desde el punto de vista psicopatológico , y de acuerdo con la teoría básica de construcción del EPI , los extrvertidos inestables , de difícil condicionamiento , tienen predisposición a un comportamiento criminal . Los introvertidos inestables de fácil condicionamiento , están predispuestos a un comportamiento neurótico .

El introvertido , de condicionamiento excesivamente fácil, establece de acuerdo con sus experiencias previas, fuertes reacciones del sistema nervioso autónomo que se asocian a estímulos condicionados y provocando síntomas . El extrvertido , de difícil condicionamiento , no llega a establecer las respuestas condicionadas que son la base de un comportamiento social .

Las dos dimensiones básicas de la personalidad se ligan a la nosología psiquiátrica de acuerdo con las teorías ya expuestas. Según esta teoría , los desórdenes distímicos (ansiedad , fobias , obsesiones , depresiones reaccionales) , deberían obtener puntuaciones elevadas en neuroticismo y bajas en extraversión . Los histéricos y los que presentan comportamiento psicopático , alcanzarían puntuaciones elevadas en neuroticismo y extraversión .

3.2.2.2.2 ESCALA DE SINCERIDAD

La escala S del EPI , es una adaptación de la variable " L " del MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) .

Esta escala resulta fiable , válida y útil para identificar a los sujetos que tienden a responder en un sentido deseable .

Está constituida por una serie de cuestiones relativas a pequeñas faltas , que se cometen habitualmente ; pero cuya confesión pública puede inducir a no ser sincero por resultar comportamientos embarazosos .

Una puntuación alta indica autenticidad en el sujeto al contestar el cuestionario . Se considera una puntuación crítica, aquella igual o inferior a 3 o 4 puntos si se aplica una sólo escala y a 7 si se aplican ambas formas . Una puntuación excesivamente baja puede invalidar los resultados del cuestionario .

3.2.2.3 JUSTIFICACION ESTADISTICA

FIABILIDAD

El coeficiente de fiabilidad es un concepto estadístico que indica la precisión o estabilidad de los resultados .

Existen dos procedimientos para calcular la fiabilidad:

1 La estabilidad de la repetición o fiabilidad test-retest

En una muestra inglesa , con dos intervalos respectivos de 1 año en la primera muestra y de nueve meses en la segunda , el estudio de la fiabilidad arrojó los siguientes resultados para la forma A :

| Muestra | Neuroticismo | Extraversión |
|---------|--------------|--------------|
| 92 | 0,84 | 0,82 |
| 27 | 0,88 | 0,97 |

2 Precisión de las dos mitades o consistencia interna

Se ha obtenido correlacionando las formas A y B entre sí sobre una muestra española compuesta por 250 profesionales varones , 239 profesionales mujeres , 245 estudiantes varones y 241 estudiantes mujeres y 58 estudiantes del último curso de psicología . Para las formas A+B se utilizó la corrección de Spearman Brown .

Los coeficientes de consistencia interna promedio de toda la muestra , resultaron ser los siguientes :

| Neuroticismo | | Extraversión | |
|--------------|------|--------------|------|
| AxB | A+B | AxB | A+B |
| 0,73 | 0,84 | 0,63 | 0,77 |

Para estudios experimentales se considera , a la vista de los resultados , que es suficiente la aplicación de una sólo forma .

VALIDEZ

Refleja el grado en que un cuestionario es capaz de detectar en los sujetos las dimensiones que intenta medir.

Existen distintos tipos de validez :

Validez factorial : Es la correlación existente entre una escala y el factor o dimensión que pretende medir . El planteamiento teórico presentado en la introducción al estudio del cuestionario han sido demostrados en diversos estudios independientes .

Validez de constructo : partiendo del esquema teórico propuesto , se ha demostrado que los histéricos y los psicópatas son más extravertidos que los distímicos , y que los neuróticos daban puntuaciones más altas que los normales en el factor N .

Validez paralela : se han realizado estudios de correlación entre las dimensiones medidas por el EPI y las medidas por otros cuestionarios de personalidad . Aparecen importantes correlaciones positivas entre la dimensión N

y las puntuaciones obtenidas utilizando otras escalas que miden la ansiedad . Existe correlación negativa entre el neuroticismo y las escalas de bienestar , tolerancia y eficiencia intelectual . La extraversión muestra una importante correlación con la orientación del sujeto hacia el presente , con la espontaneidad , con la presencia social , aceptación de sí mismo , sociabilidad y dominancia.

Validez en grupos previamente identificados y calificados: Los sujetos que dan la impresión de ser más extrovertidos , introvertidos , estables o neuróticos se reflejan de un modo similar en el EPI .

3.2.2.2.4 NORMAS INTERPRETATIVAS

Se han elaborado unas tipificaciones en muestras españolas separadas por sexos , así como por grupos , dentro de cada sexo, que responden a distintas profesiones. De las puntuaciones directas para cada factor se pueden obtener centiles . Exponemos a continuación los resultados obtenidos con la forma A (media y desviación típica) en la muestra española de tipificación para dos grupos de varones . Se reflejan en la tabla siguiente :

ESCALAS

| Grupo | | N | E | S |
|------------------|----|-------|-------|------|
| Profesiones | M | 10,52 | 10,25 | 6,10 |
| Liberales (77) | Dt | 5,22 | 4,08 | 1,96 |
| Universitarios | M | 10,99 | 9,80 | 6,30 |
| (125) | Dt | 4,68 | 4,03 | 1,77 |

3.2.2.3 ESCALA DE BUSQUEDA DE SENSACIONES DE M. ZUCKERMAN

La definición más aceptada para el rasgo de búsqueda de sensaciones ha sido dada por M Zuckerman en 1979 :

" un rasgo definido por la necesidad de sensaciones y experiencias variadas, nuevas y complejas y por el deseo de ponerse en situación de riesgo físico y social para la búsqueda de tales experiencias ".

El estudio del rasgo de búsqueda de sensaciones en humanos se ha centrado en las escalas de búsqueda de sensaciones tanto en la evaluación del rasgo general así como de sus factores específicos . La primera versión de la escala de búsqueda de sensaciones publicada en 1964 , contiene una escala general basada en el factor principal. Derivó de análisis factoriales de una variedad de cuestiones o items elaborados racionalmente para evaluar el rasgo . Desde la escala general se construyó la forma IV de la escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman aparecida en 1971 , que incluye además , cuatro nuevas

subescalas que resultaron de posteriores análisis factoriales y evalúan cuatro factores o dimensiones de la personalidad . Las subescalas incluidas en la forma IV de la escala de Zuckerman son las siguientes :

1 TAS (Búsqueda de Emociones y Aventuras)

Contiene una serie de items que reflejan el deseo de involucrarse en actividades físicas que implican velocidad, peligro , novedad y desafío a la fuerza de gravedad , como por ejemplo , paracaidismo .

2 ES (Búsqueda de experiencias)

Las cuestiones reflejan la tendencia de la persona a la búsqueda de nuevas experiencias a través de viajes , música , arte , así como la inclinación hacia un estilo de vida espontánea, no conformista .

3 Dis (Desinhibición)

Los items describen la tendencia a ocupar el ocio en actividades sociales desinhibidas , con o sin ayuda del alcohol .

4 BS (Susceptibilidad al aburrimiento)

Los items reflejan la aversión a la experiencia repetitiva, al trabajo rutinario o a personas de comportamiento predecible ante los que reaccionan con inquietud y descontento si son inevitablemente expuestos.

Todas las escalas con la probable excepción de la de susceptibilidad al aburrimiento presentan buena consistencia de factor , interna y retest .

Existen moderadas correlaciones entre las distintas subescalas , lo que viene a indicar que todas reflejan aspectos relacionados de un factor más amplio .

La forma V , de los autores Zuckerman , Eysenck y Eysenck , publicada en 1978 , se construyó para balancear la representación de los cuatro factores en los items de la escala global . Esto condujo a una escala que reemplazó a la escala general y de la que se obtiene una puntuación total . La escala utilizada en este estudio es la forma V.

Cada subescala está representada por 10 items , que se reúnen en una escala global de 40 items . La estructura de los factores ha sido replicada en muestras de ambos sexos en distintos países . El valor máximo de puntuación que pueden obtener los sujetos es de 40 puntos en la escala general y 10 puntos en cada subescala . Se considera que una puntuación igual o mayor de 20 , indica que la persona estudiada es un buscador de emociones .

Los buscadores de emociones pueden describirse mediante los resultados de los estudios que han correlacionado la puntuación en la escala SSS y diversas

facetas del comportamiento . Los datos han sido recopilados por M Zuckerman en 1983 :

Experiencias . Se han encontrado correlaciones importantes entre la puntuación obtenida en la SSS y el abuso de drogas , especialmente marihuana , hashish , anfetaminas y drogas psicodélicas . El abuso de alcohol correlaciona con la escala de desinhibición . La experiencia sexual se relaciona con la puntuación general de la escala .

Preferencias . Los buscadores de emociones prefieren diseños más complejos que los bajos buscadores de emociones en experimentos en que se les pide la evaluación de diseños. También prefieren música clásica compleja o de jazz a música blanda popular . Entre experiencias similares de naturaleza mundana o novedosa , tienden a preferir la novedosa .

Los buscadores de emociones se acumulan entre las personas que prueban actividades inusuales , lo que incluye experimentos en deprivación sensorial , hipnosis , efectos de drogas , grupos de encuentro , entrenamiento en meditación trascendental etc .

También participan en deportes tales como el salto en paracaídas o el submarinismo .

En experiencias de deprivación sensorial o de confinamiento en situación de monotonía , los buscadores

de emociones se inquietan proporcionalmente más que los bajos buscadores de emociones y buscan el estímulo visual o la posibilidad de moverse libremente . De modo similar, en situaciones de meditación , los buscadores de emociones lo abandonan pronto , no practican y apenas meditan .

En situaciones de interacción social , tales como en grupos de discusión , los buscadores de emociones se sienten bien , en tanto que los bajos buscadores de emociones presentan sentimientos disfóricos .

El rasgo de búsqueda de emociones predice en submarinistas noveles la profundidad y la distancia que recorrerán en los primeros viajes .

También predice la diferente respuesta en situaciones experimentales que supongan riesgo , en tanto que atractivas para los buscadores de emociones , los bajos buscadores de emociones reaccionan con temor y ansiedad .

Existen numerosos correlatos biológicos que se asocian a altas puntuaciones en las escalas de evaluación del rasgo de búsqueda de sensaciones . Entre ellos destacan : reflejo de orientación fuerte , patrón creciente de potenciales evocados a altos niveles de estimulación , bajo nivel de endorfinas endógenas , bajos niveles de monoamino-oxidasa y altos niveles de testosterona .

M Zuckerman en 1983 , propuso una teoría que integra todos estos hallazgos biológicos . Según ésta , el sistema

límbico de recompensa (base principal del rasgo de búsqueda de emociones ya que gobierna la tendencia general a aproximarse a los estímulos) puede actuar sobre el cortex bién a través del sistema reticular de activación , o bién actuando directamente sobre dicha estructura cerebral . Por su capacidad de actuar directamente sobre el cortex , el sistema límbico de recompensa constituye , un segundo sistema de activación . La fuerza del reflejo de activación ante nuevos estímulos depende de la sensibilidad de este segundo sistema .

Si se asume que la sensibilidad del sistema límbico de recompensa produce alerta e interés en nuevos estímulos en asociación con un reflejo de orientación fuerte , la siguiente cuestión que se plantea es cual es la base fisiológica que regula la sensibilidad de dicho sistema . El rasgo de búsqueda de emociones se asocia a bajos niveles de MAO , por lo que pudiera pensarse que dicha base fisiológica reside en las monoaminas metabolizadas por la MAO . Los bajos niveles de MAO , permitirían un acúmulo de monoaminas en el sistema límbico de recompensa. Este acúmulo explicaría dos tendencias básicas del comportamiento reguladas por la noradrenalina y por la dopamina. Se admite en general que la NA es responsable de la sensibilidad o expectación ante el refuerzo positivo . La DA controla la disposición a explorar y aproximarse ante estímulos nuevos . De acuerdo con estos datos , bajos

niveles de MAO se asociarían a altos niveles de sociabilidad , actividad e impulsividad , todos los cuales aparecen en los altos buscadores de emociones .

Por otra parte , las hormonas gonadales activan el comportamiento a través de su acción antagonista sobre la MAO , lo que se traduce en un incremento de los niveles de la noradrenalina . Estos datos son coherentes con la asociación de bajos niveles de MAO y altos niveles de testosterona con alta búsqueda de emociones .

Finalmente , los bajos niveles de endorfinas endógenas explicarían la tendencia de los buscadores de emociones a cubrir este defecto a través del uso de opioides exógenos. El efecto euforizante que sigue a la administración de opiáceos explicaría la atracción inicial hacia ellas . El efecto analgésico justificaría la adicción .

3.2.2.4 TEST DE LA MANO

El test de la mano (Hand test) es un test proyectivo de personalidad que utiliza imágenes de manos como estímulos visuales y cuyo primer objetivo es la predicción de la conducta agresiva manifiesta . Con esta finalidad, los autores definen el concepto de acting-out : " el comportamiento de un sujeto en la medida que reclama la atención de otras personas (agentes de la autoridad , organismo de justicia , autoridades escolares) como re-

sultado de su conducta agresiva manifiesta " .

Sus autores son B Bricklin , Piotrowsky y E Wagner. Los primeros resultados obtenidos por los autores con dicho tests aparecieron en 1962 .

Consta de 10 láminas en un orden y posición determinados en las que aparecen dibujos de manos , excepto en la lámina 10 que está vacía .

Las láminas se entregan al sujeto a la vez que se le pregunta : " ¿ Qué le parece que podría estar haciendo esta mano ? " y se le pide que diga todas las cosas que se le ocurran .

Se registran la posición de las láminas y los posibles cambios ulteriores mediante los mismos símbolos utilizados en el test de Rorschach . También se anotan los tiempos de reacción .

Admite 11 tipos de respuestas :

1 Agresión (Ag) : las manos son vistas como agrediendo o apoderándose activamente de otro organismo u objeto .

2 Directas (Dir) : las manos son vistas como dirigiendo o influenciando activamente a otras personas . También se incluyen en esta categoría , las manos que expresan una comunicación en la que el comunicador se encuentra en una posición superior .

3 Miedo (F) : las manos reflejan un miedo de agresión o venganza por parte de otro .

4 Afecto (Af) : la mano expresa una actitud emocional positiva hacia otro .

5 Comunicación (Com) : la mano se presenta intentando comunicar con otra persona . El comunicador está en una posición igual o inferior al interlocutor .

6 Dependencia (Dep) : la mano expresa la actitud en la que la realización de una tendencia activa exige una actitud benevolente por parte de otro .

7 Exhibicionismo (Ex) : la mano se entrega a la realización de una actividad que se relaciona con la exhibición ante otros .

8 Defecto físico (Crip) : la mano se ve como enferma.

9 Impersonales activas (Act) : la mano ejecuta una acción que no requiere la presencia de otra persona . La mano puede ser vista como cambiando de posición física o contrarrestando la fuerza de gravedad .

10 Impersonales pasivas (Pas) : la ejecución activa no requiere la presencia de otra persona . La mano no cambia de posición ni resiste la fuerza de gravedad .

11 Descriptivas (Dser) : se describe la mano . No aparece una tendencia conativa específica .

Permite evaluar un coeficiente de agresividad (acting-out score) que resulta de la diferencia entre las tendencias promotoras de la agresividad (suma de respuestas agresivas y directas) y las tendencias orientadas a la sociabilidad (suma de respuestas de miedo, afecto , comunicación y dependencia).

Dentro de las respuestas orientadas a la sociabilidad, responsables del control de la agresividad , las categorías de afecto , comunicación y dependencia reflejan las actitudes más sociales , humanas y necesarias para una vida interpersonal y cooperativa .

El principio en el que se basa el cálculo del coeficiente de agresividad es que la probabilidad de que aparezca una conducta agresiva manifiesta depende del equilibrio entre las actitudes dominantes y agresivas y las actitudes que indican cooperación social .

El test de la mano se valora como anormal si el AcS (acting-out score) es igual o mayor de 1 (Ayuso , 1974).

3.2.2.5 MINIINVENTARIO DE RASGOS ANANCASTICOS DE LA PERSONALIDAD (MIRAP)

Se trata de un cuestionario de autoaplicación destinado a medir la existencia e intensidad de los rasgos anacásticos de la personalidad tanto con fines de exploración clínica como para utilizarse en investigación.

Sus autores son J A Ramos y M V Irala San José . Fué presentado en 1983 .

El criterio seguido para definir los rasgos anacásticos de la personalidad son los de Mayer Gross y colaboradores en 1974 .

Consta de 17 preguntas relacionadas con la conducta anancástica . Existen cuatro niveles de respuesta según el grado de intensidad de la misma , que se gradúan desde 0 puntos (ausencia) hasta 3 puntos (muy intenso o frecuente) .

El orden de las preguntas es aleatorio .

Una puntuación igual o superior a 19 indica una personalidad anancástica .

El análisis factorial identificó seis factores : perfeccionamiento , escrupulosidad , ordenalidad , inseguridad , reflexión-duda y responsabilidad .

La seguridad por estabilidad (test-retest) es $r_s = 0,92$ ($p < 0,001$) . La varianza de factor común (validez) es 0,69 , la varianza verdadera (seguridad) es 0,78 y la precisión de 0,88 .

Ramos publicó en 1984 un trabajo dirigido al estudio de la capacidad predictiva del cuestionario , es decir , a su utilidad diagnóstica como cuestionario-criba . El autor modificó la puntuación de las respuestas , de modo que las puntuaciones 3 y 2 se transformaron en una puntuación de 1 y las puntuaciones 1 y 0 se transformaron

en 0 . El punto de criba considerado por el autor que cumple las condiciones óptimas para señalar las personalidades con rasgos anacásticos es una puntuación igual o superior a 6 .

Al utilizar 6 como punto de corte , la concordancia diagnóstica con el criterio clínico es alta (Kappa = 0 , 78) ; la sensibilidad de 0,93 y la especificidad de 0,88 . Clasifica adecuadamente al 90 % de los sujetos .

En este estudio , evaluamos los rasgos de personalidad anancástica teniendo en cuenta los criterios del trabajo del 84 (el punto crítico se localiza en una puntuación igual o superior a 6 ; se evaluaron también los 6 factores mencionados) .

3.3 ESTADISTICA

Se procedió al análisis estadístico siguiendo las indicaciones generales que aparecen en la obra de Carrasco (1989) para la Investigación Médica .

Para la descripción de las variables cuantitativas se han empleado de modo general la media , la desviación estándar (ds) y el rango.

En el estudio de los valores de prolactina y de cortisol como variables cuantitativas además de los valores absolutos y los porcentuales respecto a la basal obtenidos en cada tiempo de extracción , se han utilizado

también el pico o puntuación hormonal máxima obtenida durante la prueba y el valor Incremento máximo (diferencia entre el pico y el valor basal)

En el estudio de los valores de cortisol se han utilizado como variables cuantitativas además de los valores absolutos y los porcentuales respecto al valor basal obtenidos en cada tiempo de extracción , los valores de las áreas bajo la curva.

Para describir los resultados obtenidos en las pruebas psicológicas además de los valores obtenidos en cada sujeto en cada uno de los factores medidos (variables cuantitativas), se procedió a clasificar a los sujetos según presentaran una puntuación superior a un punto de corte a partir del cual consideramos que estaba presente en los sujetos un rasgo de personalidad determinado .

Este método descrito por Carrasco en 1989 , permite la transformación de las variables cuantitativas en cualitativas . Describimos los criterios utilizados para dicha transformación :

1 Cuestionario 16PF de Cattell

Factores primarios y secundarios :

Los valores oscilan de 0 a 10 puntos (decatipos).

Se consideran puntuaciones bajas las puntuaciones de 1 a 3 puntos , ambos inclusive .

Se consideran puntuaciones altas las puntuaciones que oscilan entre 8 y 10 puntos , ambas inclusive .

Distorsión motivacional :

Los valores oscilan entre 0 y 15

Se considera como valor crítico una puntuación igual o superior a 7.

Las puntuaciones de 0 a 3 , ambas inclusive , se consideran bajas.

Las puntuaciones de 11 a 15 , ambas inclusive , se consideran altas .

Negación :

Las puntuaciones oscilan de 0 a 22

Se considera el punto crítico una puntuación igual a 6 .

Son puntuaciones bajas las puntuaciones que van de 0 a 5 .

Son puntuaciones altas las puntuaciones que van de 10 a 22 .

2 Cuestionario de personalidad EPI de Eysenck y Eysenck .

Puntúa 3 dimensiones E , N y S . Los valores oscilan entre 0 y 24 para E y N y entre 0 y 9 para la escala S .

Con el fin de estudiar las características psicológicas de la muestra del estudio , se compararon

nuestros resultados con los obtenidos en muestras españolas de las mismas características de sexo , edad y nivel profesional , que aparecen como referencia en las tablas de tipificación del 16PF y del EPI y que exponemos a continuación :

Cuestionario 16PF

Factores primarios y secundarios :

Tamaño de la muestra de referencia : N =
1.005

Valor medio de las puntuaciones = 5,5 .

Desviación típica = 2

Distorsión Motivacional (DM) y Negación (N):

Tamaño de la muestra de referencia . N = 579

Media en DM = 7,83 . Sx en DM = 3,45

Media en N = 2,87 . Sx en N = 3,08

Cuestionario EPI de Eysenck

Tamaño de la muestra de referencia : N = 125

Factor N : Media = 10,99 ; Desviación típica =
4,68

Factor E : Media = 9,80 ; Desviación típica =
4,03

Escala S : Media = 6,30 ; Desviación típica =

1,77

3 Escala de búsqueda de sensaciones de Zuckerman

Permite una evaluación global así como evaluaciones en cuatro subescalas : TAF , ES , DIS y BS. Las puntuaciones máximas son de 40 puntos para la evaluación global y de 10 puntos para cada subescala .

Se considera que una persona es buscadora de sensaciones si obtiene una puntuación global igual o superior a 20 .

4 Test de la mano :

Permite evaluar las respuestas agresivas (Ag+Dir), las respuestas que indican el control de la agresión (F + Af + Com + Dep) , las que indican sociabilidad (Af + Com + Dep) así como el acting-out score o coeficiente de agresividad .

Se considera que el resultado del test es anormal si el AcS es igual o mayor que 1 .

5 Miniinventario de rasgos anancásticos de personalidad (Mirap) .

Permite una evaluación general , así como una evaluación de 6 factores que constituyen mediciones parciales .

El punto crítico según el cual se considera que un sujeto presenta una personalidad anancástica es una puntuación global igual o mayor que 6 .

PRUEBAS HORMONALES

Los valores hormonales se estudiaron como variables cuantitativas según la descripción dada anteriormennte , así como se estudiaron como variables cualitativas , gracias a la clasificación de las curvas en varios grupos atendiendo al perfil de las mismas :

1 Clasificación de la respuesta de prolactina a la fluoxetina :

A Respondedores : Consideramos que una curva presenta este patrón de respuesta si el pico máximo de respuesta supera el valor de 375 microUI / ml y duplica el valor basal .

A1 Respondedores precoces : si la respuesta aparece antes del minuto 120 .

A2 Respondedores tardíos : si la respuesta aparece después del minuto 120 .

B No respondedores

2 Clasificación de las respuestas de cortisol a la fluoxetina :

1 No respondedores

B Respondedores : Consideramos que pertenecían a este grupo aquellas curvas cuyo I_{max} fuera superior a una desviación típica sobre la media de los I_{max} .

B1 Respondedores precoces . Respuesta antes del minuto 150 .

B2 Respondedores tardíos . Respuesta después del minuto 150 .

PUNTOS CENTRALES EN EL ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se centró en la investigación de los siguientes puntos :

La relación entre las variables cuantitativas , para lo que se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

La existencia o no de diferencias en la secreción hormonal entre los distintos tipos de curvas hormonales , para lo que se aplicaron las pruebas " t " de Student ,

del análisis de varianza (ANOVA) según hubiera que comparar dos o más variables y , si al aplicar el ANOVA observamos diferencias significativas, utilizamos la comparación múltiple de medias (test de Scheffe') para saber entre qué curvas estaba la diferencia .

La existencia o no de diferencias en las puntuaciones obtenidas en los tests psicológicos entre los distintos tipos de curvas , para lo que se aplicó la prueba de análisis de la varianza para dos factores .

La asociación entre los tipos de curvas y la presencia de un rasgo de personalidad se estudió mediante la prueba del Chi cuadrado con la corrección de Yates para aumentar el rigor de la prueba . En los casos en los que esta prueba fuera inaplicable (muestra escasa), se recurrió a la prueba exacta de Fisher .

4 RESULTADOS

4.1 PRUEBAS ENDOCRINOLOGICAS

4.1.1 PROLACTINA

Los niveles de PRL obtenidos en los sujetos , tanto basales como tras la administración de fluoxetina se muestran en la tabla 4.1 . Los perfiles hormonales de los casos estudiados pudieron ser clasificados , según los criterios descritos en el apartado de metodología , en tres

tipos de curvas : A1 Respondedores precoces ($n = 18$) , A2 Respondedores tardíos ($n = 5$) y B No respondedores ($n = 30$) . En la tabla 4.2 se reflejan la media y la desviación standar de los valores de PRL de cada tipo de curva. El diagrama de los valores medios alcanzados en cada punto por los distintos grupos se detalla en la figura 4.1. Los valores medios basales de PRL de cada tipo de curva , los valores medios del pico (valor máximo de PRL obtenido por cada sujeto) y los valores medios del Imax (incremento máximo) se detallan en la tabla 4.3 . El grupo de respondedores precoces y tardíos fueron agrupados en uno (tipo de curva A) . Sus valores \bar{X} y $\pm DS$ se recogen en la tabla 4.4 . Su perfil secretorio se recoge en la figura 4.2.

4.1.2 CORTISOL

Los niveles absolutos de cortisol obtenidos en los sujetos por tiempos de extracción se reflejan en la tabla 4.5 . Los perfiles hormonales de los sujetos fueron clasificados según los criterios explicados en el capítulo de metodología en 3 tipos de curvas : A No respondedores ($N = 20$) ; B1 Respondedores precoces ($N = 23$) y B2 Respondedores tardíos ($N = 13$) . La media de los Imax obtenidos por los sujetos fué de 83.56 y la DT fué de 46.08. El perfil secretorio de las curvas se aprecia en la figura 4.3. La media y la desviación standar de los

valores absolutos obtenidos por cada grupo por tiempos de extracción aparecen en la tabla 4.6. Los valores porcentuales (\bar{X} y DS) de cada tipo de curva se ven en la tabla 4.7. El area bajo la curva (\bar{X} y DS) en cada uno de los grupos se señalan en la tabla 4.8 . El perfil secretorio de los respondedores en conjunto (grupo B) aparece en la figura 4.4 .

4.2 FACTORES PSICOLOGICOS

Las puntuaciones obtenidas por cada sujeto en los test psicológicos se reflejan en las tablas 4.9 a 4.13 . Las puntuaciones medias y desviación estándar del grupo total pueden verse en las tablas 4.14 a 4.18 .

Estudiamos la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del 16PF y del EPI entre los resultados que aparecen en nuestro trabajo y los que se muestran como referencia en muestras españolas del mismo sexo , edad y nivel educativo . No aparecieron diferencias en los resultados del 16PF . Aparecieron diferencias en los factores neuroticismo ($p < 0.05$) con una media inferior en nuestro trabajo , extraversión ($p < 0.05$) con una media superior en nuestro grupo , y sinceridad ($p < 0.001$) con una media superior en nuestra muestra .

OBSERVACIONES :

El sujeto nº 6 se incorporó a la prueba en el minuto 210 por lo que carecemos de los valores de prolactina y de cortisol en la primera mitad de la mañana .

La muestra sanguínea del sujeto nº 15 en el minuto 180 resultó hemolizada , por lo que tuvo que ser desechada .

Debido a dificultades técnicas durante la realización del RIA se perdieron los valores de cortisol del sujeto nº 38 en los minutos 120 y 240 .

El sujeto nº 7 presentó valores de cortisol y de prolactina muy por debajo de la sensibilidad del ensayo , por lo que no han podido utilizarse en el estudio .

Los sujetos nº 9 , 10 , 52 , 55 y 56 tienen valores de prolactina muy por debajo de los valores de la sensibilidad del ensayo por lo que no han podido utilizarse en el estudio estadístico .

Todos los sujetos completaron las pruebas psicológicas.

4.3 ANALISIS DE LOS DATOS

En el grupo total no apareció correlación (Pearson) entre los niveles basales y el I_{max} , ni entre el valor

basal y el pico de PRL .

Se estudiaron las posibles diferencias en los niveles basales de PRL , en el valor máximo (pico) y en el I_{max} entre los tres tipos de curvas aplicando la prueba del análisis de la varianza (ANOVA) . Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) entre los valores I_{max} de las distintas curvas a expensas de la diferencia entre los no respondedores y los respondedores ($p < 0.01$) . El tipo de curva A2 presenta el valor mayor de I_{max} , seguido por el grupo A1 (Tablas 4.19 y 4.20) .

Se compararon las áreas medias totales de cortisol de los distintos tipos de curva establecidos mediante el ANOVA (tablas 4.21 y 4.22) y comparación múltiple de medias (test de Scheffe') . Aparecen diferencias estadísticamente significativas entre los tres tipos de curvas ($p < 0.001$), siendo el área bajo la curva de mayor valor la de los respondedores precoces , seguida por la de los respondedores tardíos .

El patrón tipo A difiere significativamente del B1 ($p < 0.01$) y del B2 ($p < 0.05$) . El B1 presenta diferencias significativas con el B2 ($p < 0.05$) .

Cuando agrupamos a los respondedores de cortisol en un único grupo (B) , también aparecen diferencias estadísticamente significativas en el área bajo la curva respecto del grupo de no respondedores (grupo A) (tablas

4.23 y 4.24).

Los niveles de prolactina basal están directamente relacionados (Correlación de Pearson) con el factor O (tendencia a la culpa) del cuestionario 16PF ($R = 0.2662$; $p < 0.05$) .

Existe una correlación negativa significativa entre el factor E (Extraversión) del cuestionario EPI y los valores I_{max} ($R = -0.3275$) . No aparece ninguna relación entre el pico y los factores psicológicos .

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la puntuación obtenida en el factor N (astucia) del 16PF entre los tres tipos de curvas de PRL aplicando el ANOVA (tabla 4.25). Mediante el test de Scheffe' (comparación múltiple de medias) , se supo que la diferencia era a expensas de las curvas A1 y A2 ($p < 0.05$) . Los respondedores tardíos presentan una puntuación mayor en dicho factor que los respondedores precoces (tabla 4.26) .

También aparecieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los tres tipos de curvas de PRL en la puntuación obtenida en el factor Q3 (autocontrol) del 16PF a expensas de la diferencia entre las curvas A2 y B ($p < 0.05$) , siendo los sujetos respondedores tardíos los que obtuvieron la máxima puntuación (tablas 4.27 y 4.28) .

Así mismo aparecieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en las puntuaciones obtenidas en el factor QIII (socialización controlada) a expensas de las diferencias entre las curvas A2 y B ($p < 0.05$) .

Los respondedores tardíos presentaron , también en este factor , una puntuación mayor que los no respondedores (tablas 4.29 y 4.30) .

En las respuestas activas del test de la mano aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres tipos de curvas de PRL ($p < 0.05$) . Las diferencias entre las curvas A1 y A2 son próximas a la significación . El número máximo de respuestas activas fué obtenido por el grupo de los respondedores tardíos (tablas 4.31 y 4.32) .

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el factor IV (inseguridad) del MIRAP entre los tres tipos de curvas prolactinémicas (tablas 4.33 y 4.34). Entre las curvas A1 y A2 aparecen diferencias significativas ($p < 0.05$), con un mayor número de respuestas en el grupo de los respondedores tardíos . Entre las curvas A2 y B las diferencias son próximas a la significación .

Cuando incluimos en un único grupo a los respondedores precoces y tardíos , grupo de curvas de PRL al que denominamos A, aparecen diferencias significativas ($p < 0.01$) entre los respondedores (curva A) y los no respondedores (curva B) en los valores I_{max} y en el pico (tabla 4.35). Los valores más altos en los parámetros estudiados fueron encontrados en el tipo de curva A.

Analizamos mediante la prueba t de Student la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de los factores psicológicos entre los respondedores (curva A) y los no respondedores (curva B) de PRL .

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas en los factores Q3 ($p < 0.01$) , Q4 ($p < 0.05$) y QIII ($p < 0.05$) del 16PF como puede apreciarse en la tabla 4.36 . Los respondedores presentan una puntuación más alta en los factores Q3 y QIII y una puntuación más baja en el factor Q4 que el grupo de los no respondedores.

Estudiamos la posible existencia de diferencias significativas entre los tipos de curvas de PRL en las categorías de puntuación de los factores de la personalidad según los criterios explicados en el capítulo de metodología . La prueba exacta de Fisher arrojó los resultados siguientes : las curvas tipo B (no

respondedores) presentan respecto de las curvas tipo A (respondedores) mayor incidencia de puntuación baja en el factor Q3 del 16PF (tabla 4.37) y mayor incidencia de puntuación alta en el factor Q4 del 16PF (tabla 4.38).

Se analizó mediante ANOVA y comparación múltiple de medias (test de Scheffe') la posible existencia de diferencias en las puntuaciones de los factores psicológicos entre los distintos tipos de curvas de cortisol . La relación entre el tipo de curva de cortisol y el nivel de puntuación obtenido en los distintos factores psicopatológicos se ha probado utilizando el test de asociación de Pearson (Chi-cuadrado).

En el grupo total apareció una correlación estadísticamente significativa entre el factor G (conformidad) del cuestionario 16PF y el área bajo la curva de cortisol post fluoxetina ($R = 0.3595$, $p < 0.05$).

Se encontró una puntuación inferior en los respondedores tardíos (B2) que en los no respondedores (A) de cortisol ($p < 0.01$) y mayor en los respondedores precoces que en los tardíos ($p < 0.05$) en el factor A, Afectotimia, (tablas 4.39 y 4.40). En el factor H, Atrevimiento, del cuestionario de personalidad 16PF ($p < 0.05$) encontramos una puntuación mayor en los no respondedores respecto a los respondedores tardíos como

puede verse en las tablas 4.41 y 4.42 .

El grupo B1 de cortisol obtuvo mayor puntuación que el A y que el B2 en la subescala ES (buscador de experiencias) de la escala de Zuckerman . Las diferencias adquieren significación ($p < 0.01$) entre los respondedores precoces y tardíos , como se refleja en la tablas 4.43 y 4.44 .

Mediante el test de Chi-cuadrado pudimos observar , tabla 4.45 , que los sujetos no respondedores presentan con mayor frecuencia una puntuación alta (decatipo ≥ 8) que los respondedores en conjunto en el factor F (impulsividad) del 16PF ($p < 0.05$). Entre los respondedores de cortisol (grupo B) y los no respondedores existen diferencias significativas ($p < 0.05$) en el factor H (atrevimiento) (tabla 4.46).

5 DISCUSION

Como ya hemos comentado en los capítulos precedentes de este trabajo , se acumulan los datos en la literatura que sugieren la importancia de los factores biológicos en la personalidad . Las características del individuo , especialmente aquellos rasgos más relacionados con sus predisposiciones patológicas , permitirán predecir el comportamiento del sujeto en determinadas situaciones.

Una de las dificultades en el estudio de la

personalidad consiste en la identificación de aquellas dimensiones en las que una puntuación extrema pudiera suponer una situación de riesgo de psicopatología . La comprensión del substrato biológico de las dimensiones de la personalidad ofrece una base científica para la selección de las dimensiones que deben ser elegidas para detectar la vulnerabilidad psicopatológica .

Dentro de los factores biológicos , la función serotoninérgica , tal y como se deduce de los estudios realizados en pacientes psiquiátricos , parece desempeñar un papel fundamental en algunas dimensiones psicopatológicas básicas tales como ansiedad , humor depresivo , impulsividad y disregulación de la agresividad (Apter et al , 1990) .

Hasta la fecha , la mayoría de los trabajos con índices de disfunción monoaminérgica han sido llevados a cabo en enfermos diagnosticados de distintas entidades clínicas (trastornos afectivos , trastorno obsesivo-compulsivo , trastorno por abuso de sustancias , trastorno de la alimentación , trastorno de conducta en niños y adolescentes etc) y de distintos trastornos de personalidad (personalidad psicopática , personalidad límite, etc) .

Por otra parte , se sabe que existe una comorbilidad

entre dichas entidades clínicas y los transtornos de la personalidad (Eaton et al , 1989).

A partir de estos datos , se han propuesto modelos teóricos que relacionan los sistemas de neurotransmisión con dimensiones psicológicas de la personalidad (Cloninger , 1986 y 1987 ; Gurrera , 1990) . Las dimensiones de la personalidad son comunes a la población normal y patológica , sin embargo , los trabajos realizados en población asintomática son escasos . Entre ellos destacan los estudios con la actividad MAO plaquetaria (Schalling et al , 1987) y con el metabolito principal de la serotonina , el 5-HIAA (Roy et al , 1988) .

En la literatura existen abundantes datos que sostienen la existencia del prototipo de personalidad A (orientado a la acción) caracterizado por alta búsqueda de sensaciones y novedades , extraversión y bajo nivel de evitación del peligro (Gurrera , 1990). Biológicamente los sujetos con estas características presentan bajos niveles de MAO plaquetaria (Siever , 1988) y deficit serotoninérgico (Cloninger , 1986 , 1987 ; Mc Murray et al , 1989) .

La impulsividad/ agresividad se ha relacionado transnosológicamente con distintos índices de disfunción

serotoninérgica : proporción anormal en plasma de triptófano y aminoácidos largos de cadena ramificada (Kaye et al , 1988) , secreción hormonal anormal ante distintos estímulos farmacológicos (Coccaro et al , 1989 ; de Meo et al , 1989 y Moss et al , 1990 entre otros) , bajos niveles de MAO plaquetaria (Schalling et al , 1989 ; Hallman et al , 1990 etc) y de 5-HIAA (Wirkkunen y Linnoila , 1990 , Limson et al , 1991 etc) , recaptación serotoninérgica disminuida (Brown et al , 1989 ; Modai et al , 1989 entre otros) , bajos niveles de unión de imipramina marcada (Stoff et al , 1987 ; Pfohl et al , 1990 etc) etc .

Los individuos con déficit serotoninérgico muestran un patrón de mayores puntuaciones en impulsividad , neuroticismo , ansiedad somática e irritabilidad (Salling et al , 1987) así como en medidas de agresión , hipoforia (sentimientos negativos) e incremento de necesidades (Moss et al , 1990) . Tienden a responder conductualmente sin valorar si la consecuencia de dicha respuesta es un castigo (Carlton y Manowitz , 1987) y presentan altas puntuaciones en las escalas de hostilidad , específicamente en las subescalas que valoran la urgencia para actuar hostilmente (Roy et al , 1988) . Los niveles bajos de serotonina se relacionan , en la misma línea , con la incapacidad para restringir el afecto en situaciones de conflicto , el déficit en el aprendizaje por evitación

pasiva y la incapacidad para postponer la gratificación . La mayoría de los autores coinciden en que la relación de la función serotoninérgica y los actos agresivos reside no tanto en el nivel de hostilidad sino en el control de la agresión (Brown et al , 1989) . Clínicamente se caracterizan por labilidad emocional y exhibicionismo , impulsividad generalizada , intentos frecuentes de suicidio , alcoholismo y escasos hábitos laborales (Gurrera et al , 1987) . La relación entre la disfunción serotoninérgica y los problemas de socialización pueden deberse según Willner en 1989 a la ausencia de un refuerzo adecuado por un ambiente social alterado en la edad infantil con la consecuencia de disminución del metabolismo serotoninérgico , lo que lleva a pérdida en el control de los impulsos . Los rasgos de la personalidad que se recogen en esta dimensión de la personalidad asociada al déficit serotoninérgico incluyen : autonomía , alta búsqueda de sensaciones , impulsividad , agresión y falta de socialización y responsabilidad . La personalidad psicopática se ve como el extremo de esta dimensión (Zuckerman , 1989) , sin embargo los rasgos son comunes al resto de los trastornos recogidos en el grupo B del DSM-III-R (límite , histriónico y narcisista) .

Las neuronas serotoninérgicas estimulan la secreción de varias hormonas entre las que se encuentran la

prolactina y la CRH . Esta última estimula la secreción de ACTH en la pituitaria que a su vez estimula la secreción de cortisol en la corteza adrenal (Di Scullo et al , 1990) . La vías serotoninérgicas que median esta información dirigen sus axones al núcleo paraventricular hipotalámico desde los núcleos del rafe donde se sitúan los cuerpos celulares (Van de Kar et al , 1989). La fluoxetina aumenta los niveles de CRH en el plasma portal hipofisario , los de adrenocorticotropina en el plasma periférico (Gibbs y Vale , 1983) y el cortisol sérico (Fuller y col , 1976).

Los tests neuroendocrinológicos estudian el estado funcional de las sinapsis de 5-HT , evaluando las respuestas hormonales ante fármacos que modifiquen dicha función . En este trabajo hemos utilizado como instrumento de medida de la implicación de la función serotoninérgica en las dimensiones de la personalidad , la respuesta de la prolactina y de cortisol a la fluoxetina (bloqueante selectivo de la recaptación de 5-HT) .

El grupo de sujetos elegido presenta características de personalidad similares a las que se señalan en el 16PF como referencia para una muestra española del mismo sexo, edad y nivel educativo por lo que consideramos que es un grupo experimental adecuado para la identificación en la población normal de rasgos de personalidad relacionados con

la función serotoninérgica . Aparecen diferencias con el EPI : mayor extraversión , menor neuroticismo y mayor sinceridad en nuestra muestra . Desde nuestro punto de vista , estas diferencias pueden reflejar un sesgo debido al modo de captación de los sujetos ya que parece lógico que ante una solicitud de colaboración respondieran más las personas extravertidas , ya que es sabido que éstas tienen más tendencia que las introvertidas a participar en tareas colectivas . Por otra parte , el alto grado de sinceridad y bajo grado de neuroticismo puede indicar que se prestaron a la prueba movidos por sus deseos de cooperar y no movidos por conflictos neuróticos , tales como conocer su grado de psicopatología . De hecho mostraron escaso o nulo interés por conocer los resultados. Cara a la representatividad de la muestra , consideramos también destacable que su tamaño es inusualmente grande en este tipo de estudios .

Hemos visto que los niveles de PRL basales presentan una correlación positiva estadísticamente significativa con la puntuación en el factor O del cuestionario 16PF de Cattell . La puntuación alta en el factor O se define como tendencia a la culpa . Como ya hemos detallado en el capítulo de metodología al describir el cuestionario de personalidad 16PF , una puntuación alta en el factor O indica la presencia de una persona depresiva ,

preocupadiza, llena de presagios , con sensibilidad a la aprobación / desaprobación y con tendencia a reaccionar ansiosamente ante las dificultades .

Estos datos sugieren que aparecen altos niveles de prolactina basal en un rasgo de personalidad presente en el prototipo I (inhibido) de los tipos de personalidad descritos por Gurrera en 1990 caracterizado por baja búsqueda de novedades, alto nivel de evitación del peligro y rasgos de personalidad dependiente y obsesiva .

Biológicamente se caracterizan por alta actividad serotoninérgica (Cloninger , 1986 y 1987) y por alta actividad MAO (Gurrera , 1990) . En voluntarios sanos correlacionan positivamente los niveles de la MAO y de 5-HIAA en LCR (Oreland et al , 1981) y se cree que los valores extremos de la MAO reflejan un ímbalance en los sistemas centrales monoaminérgicos que altera la respuesta a los estresores psíquicos o físicos (Schalling et al, 1987). Además , la inhibición excesiva que aparece en cuadros ansiosos que pueden desembocar en un cuadro depresivo se ha puesto en relación con alta sensibilidad ante los estímulos aversivos , lo que parece deberse a alta actividad serotoninérgica en relación con hiperactividad de los receptores 5-HT₂ , que junto con una actividad deficiente de los 5-HT₁ evita el despliegue de recursos adaptativos con la consecuencia de indefensión y depresión

(Deakin , 1989) . Es sabido que la función más aceptada para los receptores 5-HT₁ es la de producir efectos inhibitorios presinápticos neuronales , en tanto que los receptores 5-HT₂ ejercen efectos contrapuestos , de modo que el bloqueo de los receptores 5-HT₂ aumenta la inhibición medida electrofisiológicamente de la serotonina sobre el SNC (Frazer et al , 1990) .

Estos sujetos tienen riesgo de padecer trastornos obsesivos y afectivos tanto desde el punto de vista de rasgos de personalidad (Eaton et al , 1989) , como por los datos bioquímicos , ya que se han encontrado altos niveles de MAO en estados de ansiedad y en depresiones secundarias a estados ansiosos (Siever , 1986) y que por otra parte , se ha detectado incremento de la concentración de 5-HIAA en el LCR de enfermos con trastorno obsesivo-compulsivo (Insel et al, 1985) , lo que en opinión del autor pudiera reflejar aumento del recambio serotoninérgico en esta entidad .

Aunque la presencia de alta puntuación en el factor O está presente en grupos clínicos de todo tipo , indica una situación de gran tensión y suele ser un buen índice de la presencia de una depresión . Por tanto , la correlación directa entre la PRL basal y la puntuación O es coherente con los altos niveles de PRL basal encontrados en la depresión (Golden et al, 1990) . También se han

comunicado altos niveles de PRL en el SAD (Jacobsen et al , 1987) respecto a controles así como se refieren diferencias en los niveles basales de PRL entre distintos tipos de depresión . Mitchell et al en 1990 encuentran en un grupo de deprimidos mayores niveles de PRL basales en unipolares respecto a bipolares y en no delirantes respecto a delirantes . Es destacable que tanto los pacientes bipolares como los delirantes son siempre depresivos endógenos .

De todo los datos aportados pudiéramos inferir que el factor O indica una dimensión de la personalidad , en cuyo extremo psicopatológico aparece riesgo de desarrollar un transtorno afectivo , ansioso u obsesivo-compulsivo y que bioquímicamente se caracterizan por altos niveles de MAO plaquetaria y altos niveles de PRL basal probablemente en relación con hiperactividad serotoninérgica .

Hemos descrito tres tipos de curvas de PRL en función de los criterios expuestos en el apartado de metodología: respondedores precoces , respondedores tardíos y no respondedores. Los tres tipos de curvas difieren significativamente en el valor del I_{max}. Los respondedores tardíos son los sujetos que presentan el máximo valor del I_{max} . Este patrón hormonal (respuesta tardía al bloqueante selectivo de la recaptación serotoninérgica , fluoxetina)

caracteriza a un grupo de individuos con alta puntuación en los factores N (astucia) , Q3 (autocontrol) y QIII (socialización controlada) del 16PF , mayor número de respuestas activas en el test de la mano (diferencias casi significativas) y rasgos de personalidad anacástica (mayor puntuación en el factor IV del MIRAP) . Además tenderán a puntuar bajo en el factor extraversión del EPI, dado que se ha encontrado una correlación negativa entre la extraversión y el I_{max} en el grupo total de sujetos . Los factores de control social (Q3 y QIII) diferencian a los respondedores tardíos de los no respondedores , en tanto que la puntuación en el factor N, el número de respuestas activas en el test de la mano y la puntuación en el MIRAP diferencian a los respondedores precoces y tardíos. En el análisis de los datos dividiendo al grupo experimental en respondedores y no respondedores , aparecen diferencias significativas en los valores I_{max} y en el pico.

Como era de esperar de los resultados encontrados en el grupo de mayor respuesta (respondedores tardíos) , el grupo de no respondedores se caracteriza por puntuaciones bajas en los factores Q3 y QIII a lo que se añaden altas puntuaciones en el factor Q4 (ansiedad flotante) .

Como ya hemos comentado en el capítulo de metodología, los individuos con altas puntuaciones en el factor N del 16PF suelen ser calculadores , emocionalmente lejanos y disciplinados, de enfoque intelectual y analítico . Los que puntúan alto en el factor Q3 son ordenados , de rasgos compusivos , presentan gran control de sus emociones y conducta en general . El factor de personalidad QIII, socialización controlada , es un rasgo de segundo orden cuyo valor se obtiene a partir de los valores de los otros factores excepto el factor O entre otros . Una puntuación alta indica la presencia de una persona responsable , de conducta escrupulosa y organizada . Estas características son comunes a las personalidad anancástica (alta puntuación en el MIRAP) . En la misma línea , la puntuación baja en extraversión indica la presencia de una persona introvertida , previsora , que desconfía de los impulsos del momento , que controla sus sentimientos y no se conduce de una manera agresiva . El número de las respuestas activas en el test de la mano no interviene en el cálculo del coeficiente de agresividad ni en la sociabilidad. La alta puntuación en el factor Q4 refleja la existencia de frustración , impulsividad , irritabilidad y ansiedad .

La respuesta prolactinéica indica la sensibilidad del receptor serotoninérgico postsináptico (Coccaro et al , 1989) y la hiporrespuesta prolactinéica se interpreta

como un déficit serotoninérgico (Deakin , 1989). Por tanto , las diferencias existentes en los patrones de secreción hormonal pudieran reflejar diferencias en el funcionamiento de distintos receptores , que a su vez tendrían relación con las dimensiones psicológicas señaladas .

Nuestros resultados (déficit en la socialización e irritabilidad en los no respondedores ; gran control de las emociones y planificación de la conducta en los respondedores) son coherentes con la mayoría de los trabajos publicados en los que aparece hiporrespuesta prolactinéica ante distintos estímulos farmacológicos en relación con la tendencia hacia la agresividad (Coccaro , 1989 ; De Meo et al , 1989 ; Moss et al, 1990 entre otros) . La hiporrespuesta prolactinéica junto con el resentimiento hacia los otros , la pobre eficiencia y la elevada irritabilidad permitieron en el trabajo de Moss et al realizado en sujetos con personalidad antisocial clasificar al 93% de los sujetos . Además , en trastornos caracterizados por pérdida en el control de los impulsos (bulimia) el incremento prolactinéico se asocia con el cese de la conducta patológica (Kaye et al , 1988) probablemente en relación con cambios en el metabolismo serotoninérgico.

En la regulación de la secreción de PRL mediada por la serotonina intervienen los receptores de localización

postsináptica tipo 5-HT_{1A} (Di Sciullo et al 1990) con una máxima respuesta a los 15 minutos de inyección de agonista y vuelta a valores normales a los 30 minutos ; los receptores 5-HT_{1B} (Van de Kar , 1989) cuya respuesta hormonal se mantiene más de treinta minutos después de la inyección de agonistas (Di Sciullo , 1990) y los receptores 5-HT₂ (Pan y Teo , 1989) . Algunos autores excluyen esta última participación (Van de Kar et al , 1989) .

La anomalía que se da en el grupo de falta de respuesta pudiera residir en una disfunción de los receptores hipotalámicos postsinápticos del tipo 5-HT₁ (Coccaro et al , 1989) o en la excesiva actividad de los 5-HT₂ que según algunos autores (Deakin , 1989) se oponen a la elevación de PRL , aunque otros consideran que la actividad 5-HT₂ estimula la secreción de PRL (Pan y Teo, 1989) .

Nuestros resultados sugieren la existencia de tres patrones de respuesta prolactinéica que se corresponden con tres perfiles de personalidad caracterizados por distintas puntuaciones en las dimensiones psicológicas .

En un extremo de los factores psicológicos y biológicos se situarían los sujetos con déficit serotoninérgico que se manifiesta por falta de respuesta

a la prolactina y cuya característica psicológica fundamental es el déficit de control . En el otro extremo se sitúan los sujetos con un patrón máximo de respuesta , respondedores tardíos , caracterizados además de por autocontrol y control de la socialización por la presencia de rasgos de personalidad anancástica , de alejamiento intelectual y de planificación .

Las diferencias que se dan entre los respondedores precoces y tardíos (mayor puntuación en astucia y mayor puntuación en el MIRAP en los respondedores tardíos) pueden reflejar diferencias psicológicas de matiz en relación con la actividad de distintos tipos de receptores (probablemente 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}) .

El mayor número de respuestas activas en el test de la mano que se da en el grupo de los respondedores tardíos puede reflejar un imbalance entre los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, dado que este último es el que se considera más directamente implicado en la tendencia a la actividad y que el número de respuestas activas no interviene en el cálculo del coeficiente de agresividad .

Por otra parte , la extraversión correlaciona negativamente con el I_{max} en el grupo total , lo que está en línea con el resto de los resultados de nuestro trabajo y es coherente con la existencia del prototipo teórico de personalidad tipo A .

También en el grupo total aparece una correlación directa significativa entre el factor G y el área bajo la curva de cortisol postfluoxetina . Como hemos explicado en el capítulo de metodología la dimensión G (conformidad) indica según Cattell la tendencia hacia la psicopatía , de modo que las tendencias sociopáticas son mayores a medida que la puntuación en la dimensión G es menor . Por otra parte , como también refiere el autor del cuestionario , el hecho de que aparezcan conductas psicopáticas manifiestas depende de las puntuaciones obtenidas en otros rasgos tales como la extraversión , el factor F (impulsividad) , el factor H (atrevimiento) , el factor O (tendencia a la culpa) y el factor Q3 (autocontrol) . Como se sabe , conceptualmente los psicópatas son personas extravertidas, impulsivas , atrevidas , sin sentimientos de culpa y con déficit de autocontrol . En nuestro trabajo, los hallazgos desde el punto de vista biológico son coherentes con el concepto psicológico de personalidad psicopática , y con los datos de la literatura ya comentados en los que se sostiene que la disfunción serotoninérgica es el substrato biológico subyacente a la conducta psicopática .

Hemos descrito tres tipos de curvas de cortisol : no respondedores , respondedores precoces y respondedores tardíos que se diferencian por el valor obtenido en la

secreción hormonal evaluado con el método del área bajo la curva . El mayor área bajo la curva corresponde a los respondedores precoces , seguido por los respondedores tardíos .

El grupo de falta de respuesta se caracteriza por mayor frecuencia de puntuaciones altas en el factor F (impulsividad) respecto a los respondedores en conjunto . El grupo de los respondedores tardíos se caracteriza por puntuaciones bajas en los factores A (afectividad) y H (atrevimiento) y altas en la subescala ES de la escala de búsqueda de sensaciones . La persona que puntúa alto en el factor A se caracteriza por ser afectuosa, participativa, impulsiva y extravertida . La puntuación alta en el factor F indica la existencia de una persona extravertida e impulsiva pero implica cierto grado de narcisismo y falta de preocupación por los sentimientos de los otros . Las personas que puntúan alto en el factor H son activas , emprendedoras , descuidadas , atrevidas , no aprecian signos de peligro , les gusta conocer gente así como disfrutar de intereses emocionales y artísticos . Según el autor del cuestionario existe una correlación importante entre los tres factores aunque se diferencian en matices . Por otra parte , una puntuación baja en F especialmente si va acompañada de alta puntuación en O supone mucho riesgo de padecer una depresión .

Existe un número considerable de trabajos en los que

aparece incremento en la secreción de cortisol ante distintos estímulos farmacológicos en la depresión mayor (Meltzer et al , 1984 ; Maes et al , 1987 y 1989 ; Lopez-Ibor et al , 1989) . En general, se admite que la secreción de cortisol es proporcional a la severidad del cuadro depresivo , sin que hayamos encontrado en la literatura ninguna correlación de la secreción de cortisol con otros datos clínicos tales como presencia o ausencia de impulsividad o inhibición o características de endogeneidad .

En nuestro trabajo , los sujetos menos proclives a padecer una depresión (mayor puntuación en F) presentaron el patrón de menor respuesta de cortisol .

Otros autores han encontrado tendencia hacia el aplanamiento en la respuesta de cortisol en los transtornos depresivos utilizando como estímulo la fenfluramina (Weizman et al , 1988; Golden et al , 1990 ; O'keane y cols, 1991) . Nuestro equipo de investigación ha encontrado utilizando como estímulo la fluoxetina hiporrespuesta de cortisol en pacientes deprimidas respecto a controles (Baeza et al , 1992) . Dicho aplanamiento en la respuesta de cortisol ha sido propuesto como marcador de vulnerabilidad (Nurnberger et al , 1990) para padecer el trastorno bipolar . La hiporresponsividad hormonal

sugiere hiposensibilidad en al menos algún subtipo de receptores (Bastani et al , 1990) y se considera manifestación de déficit serotoninérgico .

A diferencia del acuerdo entre la mayoría de los autores acerca de la relación de la impulsividad/agresividad con el aplanamiento de prolactina , los trabajos consultados que evaluaron la función serotoninérgica midiendo la respuesta de cortisol ante distintos estímulos farmacológicos no ofrecen resultados concluyentes . La mayoría de los autores no encuentran diferencias entre las personas agresivas y los controles (Moss et al , 1990 ; Weltzer et al , 1991) . Fishbein et al en 1989 encuentran mayor área de cortisol a mayor agresividad en un grupo de toxicómanos por lo que sus resultados , dadas las características de la muestra , son difícilmente extrapolables .

La interpretación de las diferencias encontradas en la secreción de cortisol tras distintos estímulos farmacológicos en diferentes entidades clínicas en relación con la disfunción serotoninérgica entraña dificultades . Tanto la hiporrespuesta hormonal como la hiperrespuesta se han considerado según los autores como manifestaciones de déficit serotoninérgico . Dichas aparentes contradicciones remiten a varias cuestiones referentes a la interpretación de los resultados de los test neuroendocrinos. Entre ellas destacamos las variaciones debidas a la edad y sexo de la

muestra así como las debidas a las características del estímulo (Stoff et al , 1992) . Estas últimas nos parecen especialmente relevantes en cuanto a la falta de datos en la literatura que reflejen hiporrespuesta de cortisol en la agresividad . La mayoría de los trabajos han sido realizados con fenfluramina . La influencia en la secreción de cortisol de dicho fármaco parece estar mediada también por mecanismos no serotoninérgicos (Van de Kar et al , 1985) . Además la fenfluramina puede no actuar a los niveles cerebrales en los que se controla la agresión (Bear et al , 1989) . El estímulo utilizado en nuestro estudio es un bloqueante selectivo de la recaptación serotoninérgica que incrementa la secreción de cortisol en sujetos sanos (Cabranes et al , 1991) . Además las muestras elegidas tanto en este estudio como en el de las pacientes deprimidas son muy homogéneas en edad y en cada estudio están integradas por sujetos del mismo sexo .

Por otra parte , la disfunción serotoninérgica puede darse a distintos niveles : presináptico , postsináptico o en la hendidura sináptica y los hallazgos pueden reflejar disfunciones en los distintos niveles de modo primario o secundario , de modo que puede haber hiperfunción por hipersensibilidad en algunos receptores simultáneamente con hiposensibilidad en otros (Marazziti et al , 1992) .

Existe consenso generalizado en el hallazgo de disminución del principal metabolito de la serotonina , el 5-HIAA en comportamientos agresivos e impulsivos (Lidberg et al 1984 y 1985 ; Wirkkunen et al , 1987 ; Roy et al , 1988 ; Wirkkunen y Linnoila , 1990 ; Limson et al , 1991 etc) en línea con los trabajos que relacionan la agresividad con otros índices de disfunción serotoninérgica.

Dado que se ha demostrado una correlación inversa entre la concentración de 5-HIAA en el LCR y la secreción de cortisol , el hallazgo de respuesta incrementada de cortisol en la depresión se ha interpretado como hipersensibilidad postsináptica de los receptores 5-HT₂ ante una deficiencia serotoninérgica (Meltzer, 1984 y 1989) , aunque nuevas aportaciones del mismo autor (Meltzer, 1990) plantean dudas sobre la existencia de dicha hipersensibilidad . Por otra parte , además del papel de los receptores 5-HT₂ (Lesch et al , 1990) se baraja la intervención de los receptores 5-HT_{1A} (Lesch et al , 1990; Di Sciullo et al, 1990 ; Van de Kar , 1989) en la secreción de ACTH y de cortisol sérico (respuesta máxima de 45 a 120 minutos de la administración de agonistas) .

Nuestros resultados , mayor tendencia sociopática , mayor impulsividad , mayor atrevimiento y mayor afectotimia a menor área de cortisol postfluoxetina sugieren , como los

resultados obtenidos con la prolactina , que el déficit serotoninérgico en relación con estas dimensiones de la personalidad se manifiesta como aplanamiento de la respuesta de cortisol .

En nuestro trabajo , sin embargo , los sujetos más buscadores de experiencias son los respondedores tardíos . lo que contrasta con el resto de los hallazgos y no es coherente con el modelo teórico del prototipo de personalidad A , en el caso de que las distintas facetas del prototipo estén reguladas por los mismos tipos de receptores serotoninérgicos y sujetas a los mismos mecanismos de sensibilidad . Debemos señalar , sin embargo, que el hallazgo biológico más frecuentemente encontrado en el rasgo de búsqueda de sensaciones es la baja actividad de la MAO, lo que supondría un acúmulo de DA y de NA en el sistema límbico (Zukerman , 1983) o bien un imbalance entre los sistemas catecolaminérgicos y serotoninérgicos.

Dado que se conoce que la serotonina inhibe la liberación de DA (Marazziti et al , 1992) , y que la tendencia a la actividad y a la búsqueda de novedades se ha relacionado con una alta actividad dopaminérgica (Cloninger , 1989) , la hiperrespuesta hormonal que se asocia en nuestro trabajo tanto a la búsqueda de novedades , como a mayor número de respuestas activas en el test de la mano (como aparece en el grupo de respondedores tardíos de prolactina) pudiera ser secundaria a la hiperactividad dopaminérgica .

Por otra parte en nuestro trabajo , las personalidades más impulsivas (mayor puntuación en F) presentan un menor area bajo la curva , y como ya hemos expuesto , por sus características de personalidad padecerán más probablemente trastorno por abuso de sustancias , especialmente alcohol, que trastornos ansiosos o depresivos . Los datos aportados sugieren que las distintas manifestaciones de disfunción serotoninérgica que se dan en distintas entidades clínicas (depresión versus tendencias sociopáticas con pérdida en el control de los impulsos) pueden responder a diferencias en el funcionamiento de distintos receptores o a diferencias en la interacción funcional de dichas estructuras .

Desde el modelo teórico de Cloninger , la dimensión de la personalidad de evitación del daño se relaciona directamente con la función serotoninérgica . Los altos valores en esta dimensión caracterizan al prototipo de personalidad inhibido y a los trastornos de personalidad recogidos en el grupo C del DSM-III- R (anancástica , por evitación , por dependencia y pasivo-agresiva). Estos trastornos de personalidad predicen un alto riesgo de padecer trastornos depresivos , ansiosos u obsesivo-compulsivos. Los pacientes con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo presentan mayores puntuaciones que los controles en esta dimensión (Pfohl et al , 1990) . En

nuestro trabajo, los rasgos de personalidad anancástica , presentan un patrón de respuesta incrementada a la prolactina , lo que es coherente con este modelo y con algunos datos aportados por la literatura referentes a la enfermedad obsesiva como son el incremento en la concentración de 5-HIAA en el LCR (Insel et al , 1985) en pacientes respecto a controles y el incremento en la sintomatología con la administración del agonista 5-HT₁ m-CPP (Zohar et al , 1987). Por otra parte , transnosológicamente los síntomas obsesivos presentan una correlación negativa con el Bmax de imipramina marcada (Weizman et al , 1986 ; Theodoru et al , 1989) y otros autores han comunicado aplanamiento en la respuesta hormonal (Zohar et al , 1987 ; Charney et al , 1988 ; Bastani et al , 1990) en esta patología . La disminución del Bmax de imipramina marcada junto con la hiperrespuesta en el comportamiento pueden indicar cambios tanto a nivel presináptico como de hipersensibilidad postsináptica , posiblemente secundarios a déficit serotoninérgico en la hendidura sináptica (Marazziti et al , 1992) . El aplanamiento en la respuesta hormonal se produce con agentes agonistas m-CPP y MK-212 por vía oral , y no se reproduce con el m-CPP por vía I/V , con l-triptófano o con fenfluramina (Zohar et al , 1989) , lo que admite pueda deberse a que el m-CPP sobrepase el mecanismo de control de stress que regula la secreción hormonal . Consideramos

especialmente relevante desde el estudio de la personalidad mediante un abordaje dimensional el aumento en la sintomatología con los agonistas , incremento que según todos los datos es dependiente de mecanismos serotoninérgicos . Según este planteamiento la dimensión de evitación del daño depende de una transmisión serotoninérgica incrementada , que se manifiesta por rasgos de personalidad anancástica en la población asintomática y por sintomatología obsesiva en el transtorno obsesivo-compulsivo .

6 CONCLUSIONES

1 Los sujetos estudiados presentan tres patrones de respuesta de prolactina a la fluoxetina diferentes estadísticamente .

A1 : respuesta precoz de prolactina

A2 : respuesta tardía de prolactina

B : aplanamiento en la respuesta de prolactina

El grupo de máxima respuesta corresponde al patrón A2 y el de mínima respuesta corresponde al patrón B .

2 Los sujetos estudiados presentan tres patrones de respuesta de cortisol a la fluoxetina diferentes estadísticamente :

A : aplanamiento en la respuesta de cortisol

B1 : respuesta precoz de cortisol

B2 : respuesta tardía

El grupo de máxima respuesta corresponde al patrón B1 y el de mínima respuesta al patrón A .

3 Los patrones hormonales reflejan el funcionamiento de la sinapsis serotoninérgica , de modo que la hiporrespuesta hormonal se interpreta como déficit serotoninérgico y la hiperrespuesta hormonal como hiperfunción serotoninérgica.

4 Los valores de ambas hormonas , tanto desde el punto de vista global como diferenciados en patrones de respuesta se asocian estadísticamente con diferentes puntuaciones en determinadas dimensiones de la personalidad .

5 Las dimensiones de la personalidad con las que se asocian los valores hormonales tienen relación con la función serotoninérgica :

5.1 La prolactina basal se asocia directamente con la tendencia a la culpa . Tanto la hiperprolactinemia basal como la tendencia a la culpa están presentes en la patología depresiva , entidad en cuya fisiopatología está involucrada la disfunción serotoninérgica .

5.2 La respuesta de prolactina en el grupo total se asocia inversamente con la extraversión . La extraversión es un rasgo de personalidad inversamente relacionado con la función serotoninérgica .

5.3 La respuesta de cortisol en el grupo total se asocia inversamente con la tendencia a la personalidad antisocial . El déficit serotoninérgico se considera el substrato biológico subyacente a la tendencia a comportamientos antisociales.

5.4 El control de los impulsos se considera directamente relacionado con la función serotoninérgica :

5.4.A El patrón de máxima respuesta de prolactina

caracteriza a los sujetos disciplinados y autocontrolados. La falta de respuesta caracteriza a los sujetos con déficit de control y problemas de socialización .

5.4.B El patrón de respuesta tardía de cortisol se caracteriza por retraimiento social . El patrón de ausencia de respuesta se caracteriza por altas puntuaciones en impulsividad .

5.5 Los sujetos que responden al cortisol , dado que presentan menor frecuencia de puntuaciones altas en impulsividad tendrían , según Cattell , tendencias depresivas , especialmente si presentaran puntuaciones altas en otros factores como la tendencia a la culpa .

5.6 Los sujetos con personalidad anancástica mostraron un patrón de respuesta incrementada a la prolactina , en línea con la hipersensibilidad en el comportamiento compulsivo con agonistas serotoninérgicos observada en la patología obsesiva .

5.7 La tendencia a la actividad (nº de respuestas activas en el test de la mano) y la tendencia a explorar nuevas experiencias (subescala ES de la escala de Zukerman) se asociaron a hiperrespuesta de prolactina y de cortisol respectivamente . La hipersensibilidad hormonal puede reflejar un desequilibrio entre los sistemas serotoninérgicos y catecolaminérgicos .

6 Nuestros resultados sugieren que el test de fluoxetina podría ser un marcador biológico de vulnerabilidad de psicopatología :

6.1 La hiporrespuesta hormonal caracterizaría a los sujetos con prototipo A (tendente a la acción) y pudiera ser útil para predecir el riesgo de la pérdida en el control de los impulsos y de conductas antisociales .

6.2 La hiperrespuesta hormonal caracterizaría a los sujetos con prototipo de personalidad I (inhibido) y pudiera ser útil para predecir las tendencias depresivas y el riesgo de padecer un trastorno obsesivo-compulsivo .

| RECEPT 5-HT | 1A | 1B | 1C | 1D | 2 | 3 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| HIPOCAMP | +++ | + | + | + | + | + |
| SEPTUM | +++ | + | + | + | + | + |
| AMIGDALA | ++ | ++ | + | ++ | + | + |
| HIPOTALA | ++ | ++ | ++ | ++ | + | |
| ESTRIADO | | ++ | + | ++ | ++ | |
| PALIDO | | +++ | ++ | +++ | + | |
| S.NEGRA | | +++ | ++ | +++ | | |
| NEOCORTEX | +++ | ++ | + | ++ | +++ | |
| RAFE | +++ | + | | + | | |
| PLEXO COROIDEO | | | +++ | | | |
| S.GELATIN | ++ | | | | | +++ |

TABLA 2.1 : DISTRIBUCION DE LOS RECEPTORES EN EL SNC
(PALACIOS ET AL , 1990).

| COMPUESTOS | | 5-HT1A | 5-HT1B | 5-HT1C | 5HT2 |
|--------------------------|---------------|--------|--------|--------|------|
| Agonistas 5-HT1A | 5-OH-DPAT | 8.6 | 5.8 | 5.2 | - |
| | FLESINOXAN | 8.8 | 6.3 | - | 5.4 |
| | BUSPIRONA | 7.8 | 5.5 | 6.1 | 6 |
| | IPSAPIRONA | 8.3 | 5.5 | - | 5.6 |
| Agonistas 5HT1 mixtos | SEROTONINA | 8.4 | 8.6 | 8.4 | 5.9 |
| | 5-Me-O-DMT | 8.2 | 7.1 | 7.6 | 5.6 |
| | RU 24969 | 8.1 | 8.2 | 7.3 | 5.8 |
| | TFMPP | 6.7 | 7.3 | 7.9 | 6.1 |
| | ELTOPRAZI. | 7.4 | 7.3 | 7.1 | 5.8 |
| Agonistas 5-HT1C | DOI | - | 5.7 | 8.2 | 6.7 |
| Antagonistas 5HT2/5-HT1C | MIANSERINA | 6.1 | 5.9 | 8.5 | 8 |
| | RITANSERI. | 6.1 | 5.8 | 9.3 | 8.5 |
| Antagonistas 5-HT3 | QUIPAZINA | 5.6 | 6.2 | 7.1 | 6 |
| | MDL 72222 | - | - | - | - |
| | GR 38032F | - | 5.4 | 5.2 | - |
| Antagonistas mixtos 5HT | METISERGINA | 7.7 | 7 | 8.3 | 7.8 |
| | DL-PROPANOLOL | 6.7 | 6.3 | 6 | ? |
| Misceláneos | FLUPRAZINA | 6.4 | 5.4 | 5.6 | 5.8 |
| | BEFIPERIDA | 7.7 | 6.3 | 6.7 | 7.4 |
| | FLUVOKAMI. | - | - | - | 5.9 |
| | FENFLURAM. | 5.7 | 5.1 | 6.1 | - |

TABLA 2.2 : AFINIDAD DE DISTINTOS COMPUESTOS SEROTONINERGICOS POR LOS RECEPTORES DE 5-HT1 Y 5-HT2 (OLIVIER ET AL, 1989 Modificado).

TABLA 3.1.A CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA MUESTRA

| CASO | EDAD | NAC | EC | G I | P | NSC |
|------|------|-----|----|-----|------------|-----|
| 1 | 28 | CPP | S | L | MILITAR | MA |
| 2 | 25 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 3 | 28 | CP | S | L | MEDICO | A |
| 4 | 34 | CPP | C | L | ECONOMISTA | A |
| 5 | 29 | CPP | C | L | MEDICO | M |
| 6 | 30 | PP | S | L | MEDICO | M |
| 7 | 28 | CP | C | L | MEDICO | A |
| 8 | 31 | CPE | C | L | MEDICO | M |
| 9 | 32 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 10 | 31 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 11 | 38 | CPP | C | L | MEDICO | M |
| 12 | 26 | CP | S | L | MEDICO | M |
| 13 | 26 | CPP | S | L | MEDICO | MA |
| 14 | 29 | CP | D | L | MEDICO | MA |
| 15 | 25 | CP | S | E | INGENIERO | MA |
| 16 | 25 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 17 | 31 | CPP | C | L | MEDICO | MA |
| 18 | 35 | CP | D | L | MEDICO | M |
| 19 | 25 | CPP | S | L | MEDICO | A |
| 20 | 28 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 21 | 26 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 22 | 26 | PP | S | L | MEDICO | A |

TABLA 3.1.B CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA MUESTRA

| CASO | EDAD | NAC | EC | GI | P | NSC |
|------|------|-----|----|----|-----------|-----|
| 23 | 27 | CP | S | L | MEDICO | M |
| 24 | 29 | CP | C | L | MEDICO | M |
| 25 | 23 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 26 | 26 | CP | C | L | MEDICO | M |
| 27 | 26 | CPP | S | L | MEDICO | MA |
| 28 | 28 | CP | S | L | MEDICO | M |
| 29 | 30 | PP | S | L | MEDICO | MA |
| 30 | 26 | CPP | S | L | MEDICO | MA |
| 31 | 31 | CP | C | L | MEDICO | MA |
| 32 | 26 | CP | S | L | MEDICO | M |
| 33 | 35 | PP | S | L | MEDICO | M |
| 34 | 28 | CPP | S | L | MEDICO | M |
| 35 | 26 | CPP | C | L | MEDICO | MA |
| 36 | 30 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 37 | 28 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 38 | 23 | CPP | S | E | INGENIERO | MA |
| 39 | 27 | CP | C | L | MEDICO | MA |
| 40 | 29 | CIP | S | L | MEDICO | MA |
| 41 | 29 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 42 | 30 | CP | S | L | MEDICO | M |
| 43 | 26 | CPP | S | L | MEDICO | MA |
| 44 | 25 | CP | S | L | MEDICO | MA |
| 45 | 26 | CIP | S | L | MEDICO | M |

TABLA 3.1.C CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA MUESTRA

| CASO | EDAD | NAC | EC | GI | P | NSC |
|------|------|-----|----|----|------------|-----|
| 46 | 32 | PP | S | DI | A.T.S. | M |
| 47 | 28 | PP | S | L | MEDICO | M |
| 48 | 35 | CP | D | L | MEDICO | M |
| 49 | 27 | PP | S | L | MEDICO | M |
| 50 | 28 | CP | S | L | ECONOMISTA | MA |
| 51 | 25 | PP | S | L | MEDICO | M |
| 52 | 27 | CP | S | L | MEDICO | A |
| 53 | 29 | CP | S | D | MEDICO | MB |
| 54 | 24 | CPP | S | E | MEDICO | MA |
| 55 | 30 | CP | S | E | EJECUTIVO | MA |
| 56 | 30 | CP | S | L | MEDICO | M |

| REACTIVOS | TUBOS | STANDAR 0-6 | MUESTRAS |
|-----------|-------|----------------|---------------|
| STANDAR | | 100 MICROLITR | |
| MUESTRAS | | | 100 MICROLITR |
| MARCADOR | | 500 MICROLITR | 500 MICROLITR |

TABLA 3.2 METODO DE ENSAYO DE CORTISOL

| REACTIVOS | TUBOS | STANDAR 0-6 | MUESTRAS |
|-----------|-------|----------------|---------------|
| STANDAR | | 50 MICROLITR | |
| MUESTRAS | | | 50 MICROLITR |
| MARCADOR | | 100 MICROLITR | 100 MICROLITR |

TABLA 3.3: METODO DE ENSAYO DE PROLACTINA

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 0 | 255 | 348 | 86 | 228 | 164 | | 74 | 204 | 54 |
| 90 | 319 | 539 | 215 | 191 | 380 | | 66 | 205 | 91 |
| 120 | 347 | 606 | 268 | 418 | 219 | | 77 | 204 | 86 |
| 150 | 215 | 523 | 129 | 289 | 182 | | 48 | 139 | 37 |
| 180 | 644 | 375 | 64 | 172 | 196 | | 29 | 193 | 38 |
| 210 | 373 | 382 | 48 | 147 | 188 | 362 | 29 | 207 | 33 |
| 240 | 266 | 340 | 70 | 101 | 159 | 315 | 22 | 193 | 18 |
| 270 | 230 | 343 | 123 | 159 | 160 | 313 | 28 | 151 | 33 |
| 300 | 250 | 366 | 82 | 270 | 113 | 309 | 92 | 271 | 62 |
| 330 | 181 | 355 | 27 | 244 | 168 | 251 | 79 | 245 | 67 |
| 360 | 241 | 277 | 20 | 188 | 149 | 230 | 71 | 236 | 35 |

TABLA 4.1.A : NIVELES DE PRL BASALES Y TRAS FLUOXETINA
OBTENIDOS EN LOS SUJETOS POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| 0 | 67 | 216 | 228 | 294 | 360 | 276 | 250 | 148 | 94 |
| 90 | 103 | 231 | 317 | 308 | 619 | 337 | 555 | 179 | 259 |
| 120 | 78 | 230 | 347 | 415 | 492 | 357 | 596 | 195 | 999 |
| 150 | 10 | 145 | 220 | 351 | 418 | 232 | 518 | 193 | 692 |
| 180 | 78 | 258 | 236 | 344 | 469 | | 330 | 127 | 540 |
| 210 | 37 | 480 | 189 | 281 | 353 | 843 | 294 | 117 | 176 |
| 240 | 31 | 359 | 187 | 240 | 361 | 479 | 332 | 357 | 176 |
| 270 | 28 | 354 | 156 | 290 | 325 | 311 | 234 | 125 | 65 |
| 300 | 22 | 408 | 147 | 233 | 292 | 217 | 296 | 129 | 66 |
| 330 | 55 | 297 | 208 | 230 | 343 | 265 | 170 | 190 | 80 |
| 360 | 50 | 297 | 278 | 248 | 316 | 211 | 176 | 74 | 81 |

**TABLA 4.1.B : NIVELES DE PRL BASALES Y TRAS FLUOXETINA
OBTENIDOS EN LOS SUJETOS POR TIEMPOS DE EXTRACCION**

| MIN. | SUJETO N° | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| 0 | 130 | 115 | 122 | 395 | 367 | 293 | 172 | 155 | 99 |
| 90 | 516 | 181 | 346 | 580 | 321 | 397 | 364 | 299 | 155 |
| 120 | 307 | 109 | 219 | 782 | 268 | 345 | 425 | 267 | 117 |
| 150 | 250 | 517 | 189 | 418 | 415 | 178 | 280 | 220 | 93 |
| 180 | 161 | 116 | 141 | 399 | 439 | 220 | 140 | 168 | 64 |
| 210 | 165 | 78 | 107 | 255 | 465 | 239 | 325 | 186 | 40 |
| 240 | 136 | 82 | 102 | 496 | 254 | 218 | 219 | 150 | 70 |
| 270 | 59 | 91 | 96 | 449 | 511 | 131 | 128 | 89 | 55 |
| 300 | 112 | 122 | 55 | 380 | 333 | 113 | 140 | 151 | 172 |
| 330 | 181 | 131 | 96 | 324 | 342 | 228 | 122 | 151 | 116 |
| 360 | 96 | 126 | 193 | 443 | 317 | 320 | 131 | 189 | 104 |

TABLA 4.1.C : NIVELES DE PRL BASALES Y TRAS FLUOXETINA
OBTENIDOS EN LOS SUJETOS POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 |
| 0 | 216 | 119 | 115 | 152 | 231 | 184 | 369 | 185 | 224 |
| 90 | 222 | 447 | 274 | 252 | 457 | 339 | 432 | 343 | 312 |
| 120 | 202 | 428 | 265 | 254 | 185 | 498 | 414 | 241 | 278 |
| 150 | 252 | 403 | 168 | 186 | 195 | 262 | 370 | 188 | 276 |
| 180 | 189 | 414 | 161 | 236 | 182 | 297 | 263 | 162 | 237 |
| 210 | 463 | 480 | 151 | 147 | 256 | 215 | 377 | 113 | 229 |
| 240 | 490 | 390 | 112 | 157 | 297 | 253 | 349 | 111 | 254 |
| 270 | 605 | 424 | 133 | 118 | 193 | 155 | 544 | 120 | 169 |
| 300 | 487 | 70 | 111 | 83 | 329 | 72 | 284 | 133 | 157 |
| 330 | 564 | 98 | 108 | 164 | 194 | 90 | 256 | 253 | 187 |
| 360 | 351 | 189 | 113 | 122 | 245 | 128 | 401 | 190 | 138 |

TABLA 4.1.D : NIVELES DE PRL BASALES Y TRAS FLUOXETINA
OBTENIDOS EN LOS SUJETOS POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 |
| 0 | 262 | 202 | 249 | 224 | 228 | 268 | 150 | 128 | 107 |
| 90 | 395 | 241 | 300 | 294 | 220 | 630 | 402 | 239 | 100 |
| 120 | 312 | 443 | 300 | 273 | 195 | 554 | 239 | 267 | 121 |
| 150 | 311 | 336 | 243 | 227 | 279 | 650 | 346 | 242 | 36 |
| 180 | 305 | 251 | 226 | 172 | 221 | 596 | 244 | 134 | 75 |
| 210 | 220 | 187 | 277 | 133 | 269 | 459 | 221 | 90 | 34 |
| 240 | 196 | 200 | 228 | 230 | 219 | 266 | 104 | 129 | 144 |
| 270 | 288 | 190 | 232 | 228 | 194 | 312 | 176 | 166 | 98 |
| 300 | 149 | 220 | 208 | 147 | 156 | 226 | 166 | 89 | 139 |
| 330 | 263 | 225 | 263 | 266 | 285 | 270 | 130 | 159 | 166 |
| 360 | 178 | 188 | 216 | 312 | 245 | 264 | 174 | 132 | 153 |

TABLA 4.1.E : NIVELES DE PRL BASALES Y TRAS FLUOXETINA
OBTENIDOS EN LOS SUJETOS POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| NIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 |
| 0 | 361 | 288 | 154 | 212 | 119 | 92 | 50 | 65 | 75 |
| 90 | 384 | 999 | 212 | 234 | 397 | 199 | 78 | 90 | 363 |
| 120 | 416 | 997 | 122 | 238 | 327 | 188 | 39 | 114 | 173 |
| 150 | 419 | 581 | 132 | 227 | 144 | 83 | 50 | 67 | 99 |
| 180 | 417 | 424 | 130 | 104 | 181 | 68 | 50 | 62 | 90 |
| 210 | 360 | 406 | 131 | 152 | 38 | 67 | 47 | 58 | 68 |
| 240 | 306 | 259 | 133 | 211 | 97 | 70 | 40 | 61 | 66 |
| 270 | 235 | 415 | 114 | 318 | 249 | 39 | 47 | 61 | 40 |
| 300 | 236 | 216 | 172 | 11 | 130 | 74 | 42 | 60 | 25 |
| 330 | 466 | 255 | 179 | 18 | 72 | 43 | 59 | 39 | 46 |
| 360 | 369 | 294 | 212 | 16 | 43 | 322 | 50 | 42 | 117 |

TABLA 4.1.F : NIVELES DE PRL BASALES Y TRAS FLUOXETINA
OBTENIDOS EN LOS SUJETOS POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MIN. | SUJETO Nº | |
|------------|-----------|-----|
| | 55 | 56 |
| 0 | 65 | 73 |
| 90 | 112 | 82 |
| 120 | 49 | 32 |
| 150 | 100 | 50 |
| 180 | 76 | 133 |
| 210 | 46 | 66 |
| 240 | 47 | 50 |
| 270 | 57 | 21 |
| 300 | 35 | 29 |
| 330 | 43 | 9 |
| 360 | 56 | 55 |

TABLA 4.1.G : NIVELES DE PRL BASALES Y TRAS FLUOXETINA
OBTENIDOS EN LOS SUJETOS POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MINUTO | PATRON HORMONAL DE PRL | | | | | |
|--------|------------------------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| | A1 | | A2 | | B | |
| | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS |
| 0 | 205 | 102 | 215 | 61 | 174 | 91 |
| 90 | 478 | 234 | 258 | 66 | 246 | 114 |
| 120 | 503 | 255 | 249 | 104 | 225 | 113 |
| 150 | 380 | 178 | 272 | 142 | 187 | 110 |
| 180 | 311 | 158 | 349 | 229 | 171 | 100 |
| 210 | 269 | 126 | 447 | 273 | 156 | 111 |
| 240 | 239 | 122 | 335 | 168 | 158 | 95 |
| 270 | 224 | 136 | 318 | 189 | 161 | 123 |
| 300 | 177 | 111 | 296 | 148 | 141 | 87 |
| 330 | 180 | 105 | 287 | 120 | 171 | 107 |
| 360 | 190 | 105 | 245 | 160 | 172 | 107 |

TABLA 4.2 : VALORES ($\bar{X} \pm DS$) DE PRL EN CADA PATRON HORMONAL

| | TIPO DE CURVA DE PRL | | | | | |
|--------------|----------------------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| | A1 | | A2 | | B | |
| | \bar{x} | DS | \bar{x} | DS | \bar{x} | DS |
| BASAL | 205.3 | 102 | 215.6 | 61 | 174.8 | 91 |
| PICO | 578.3 | 246 | 617.8 | 142 | 286.44 | 128 |
| Imax | 373 | 223 | 402.2 | 107 | 111.6 | 64 |

TABLA 4.3 : VALORES MEDIOS BASALES , DEL PICO E Imax DE
CADA TIPO DE CURVA DE PRL

| MINUTOS | VALORES DE PRL | |
|---------|----------------|--------|
| | \bar{X} | DT |
| 0 | 308.79 | 201.74 |
| 90 | 320.95 | 224.32 |
| 120 | 270.40 | 164.81 |
| 150 | 244.75 | 153.91 |
| 180 | 238.45 | 158.97 |
| 210 | 212 | 135.48 |
| 240 | 198.77 | 163.44 |
| 270 | 171.81 | 113.64 |
| 330 | 170.2 | 107.92 |
| 360 | 174 | 93 |

TABLA 4.4 : VALORES MEDIOS DE LA CURVA DE PRL TIPO A

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 90 | 162 | 173 | 129 | 212 | 259 | | 41 | 121 | 122 |
| 120 | 138 | 201 | 108 | 282 | 239 | | 45 | 122 | 115 |
| 150 | 130 | 160 | 109 | 274 | 212 | | 25 | 101 | 117 |
| 180 | 266 | 161 | 86 | 308 | 178 | | 78 | 94 | 123 |
| 210 | 274 | 182 | 75 | 256 | 138 | 252 | 55 | 83 | 113 |
| 240 | 195 | 138 | 61 | 220 | 125 | 202 | 22 | 76 | 103 |
| 270 | 161 | 158 | 78 | 213 | 126 | 182 | 10 | 65 | 97 |
| 300 | 135 | 132 | 74 | 196 | 143 | 172 | 11 | 129 | 123 |
| 330 | 125 | 117 | 67 | 273 | 157 | 145 | 9 | 100 | 295 |
| 360 | 102 | 110 | 62 | 310 | 191 | 158 | 20 | 85 | 229 |

TABLA 4.5.A : NIVELES DE CORTISOL OBTENIDOS EN LOS SUJETOS
POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| 90 | 155 | 259 | 129 | 101 | 177 | 124 | 365 | 141 | 214 |
| 120 | 150 | 228 | 129 | 138 | 197 | 98 | 444 | 132 | 342 |
| 150 | 141 | 183 | 109 | 143 | 114 | 130 | 481 | 134 | 370 |
| 180 | 156 | 194 | 78 | 127 | 99 | | 403 | 118 | 352 |
| 210 | 163 | 162 | 62 | 104 | 87 | 226 | 422 | 146 | 303 |
| 240 | 139 | 123 | 51 | 83 | 73 | 184 | 604 | 123 | 260 |
| 270 | 127 | 85 | 50 | 70 | 56 | 131 | 525 | 107 | 192 |
| 300 | 104 | 69 | 67 | 57 | 69 | 102 | 428 | 80 | 171 |
| 330 | 99 | 83 | 80 | 60 | 63 | 84 | 339 | 118 | 151 |
| 360 | 136 | 75 | 80 | 47 | 61 | 72 | 319 | 218 | 225 |

**TABLA 4.5.B : NIVELES DE CORTISOL OBTENIDOS EN LOS SUJETOS
POR TIEMPOS DE EXTRACCION**

| NIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| 90 | 289 | 205 | 235 | 164 | 193 | 148 | 258 | 153 | 161 |
| 120 | 221 | 180 | 277 | 176 | 184 | 145 | 286 | 138 | 141 |
| 150 | 183 | 276 | 200 | 159 | 187 | 122 | 331 | 123 | 120 |
| 180 | 154 | 338 | 158 | 164 | 181 | 100 | 276 | 98 | 92 |
| 210 | 124 | 251 | 221 | 158 | 136 | 125 | 173 | 101 | 160 |
| 240 | 123 | 231 | 193 | 144 | 152 | 105 | 213 | 93 | 155 |
| 270 | 145 | 238 | 171 | 130 | 127 | 99 | 187 | 99 | 188 |
| 300 | 135 | 234 | 128 | 192 | 104 | 119 | 141 | 89 | 133 |
| 330 | 107 | 194 | 147 | 213 | 111 | 166 | 114 | 93 | 102 |
| 360 | 132 | 261 | 179 | 277 | 78 | 162 | 104 | 149 | 101 |

**TABLA 4.5.C : NIVELES DE CORTISOL OBTENIDOS EN LOS SUJETOS
POR TIEMPOS DE EXTRACCION**

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 |
| 90 | 135 | 138 | 164 | 183 | 217 | 213 | 122 | 264 | 201 |
| 120 | 113 | 152 | 170 | 174 | 235 | 223 | 135 | 236 | 163 |
| 150 | 108 | 137 | 149 | 164 | 210 | 239 | 129 | 230 | 143 |
| 180 | 130 | 129 | 123 | 189 | 189 | 190 | 120 | 188 | 117 |
| 210 | 110 | 102 | 114 | 160 | 151 | 181 | 137 | 135 | 112 |
| 240 | 106 | 132 | 119 | 136 | 119 | 202 | 142 | 129 | 131 |
| 270 | 138 | 176 | 84 | 113 | 113 | 227 | 164 | 92 | 100 |
| 300 | 150 | 131 | 74 | 99 | 115 | 207 | 169 | 91 | 83 |
| 330 | 121 | 102 | 85 | 130 | 109 | 209 | 145 | 98 | 100 |
| 360 | 105 | 104 | 77 | 120 | 151 | 153 | 147 | 103 | 84 |

TABLA 4.5.D : NIVELES DE CORTISOL OBTENIDOS EN LOS SUJETOS
POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 |
| 90 | 222 | 213 | 150 | 212 | 240 | 182 | 269 | 114 | 254 |
| 120 | 200 | | 141 | 285 | 253 | 229 | 191 | 116 | 209 |
| 150 | 171 | 273 | 124 | 246 | 211 | 232 | 153 | 111 | 160 |
| 180 | 185 | 229 | 111 | 199 | 135 | 212 | 140 | 105 | 101 |
| 210 | 192 | 213 | 139 | 169 | 151 | 175 | 135 | 118 | 82 |
| 240 | 141 | | 121 | 144 | 130 | 165 | 108 | 104 | 91 |
| 270 | 156 | 133 | 135 | 171 | 100 | 179 | 87 | 99 | 62 |
| 300 | 84 | 123 | 147 | 144 | 91 | 168 | 97 | 108 | 64 |
| 330 | 252 | 131 | 137 | 142 | 155 | 232 | 107 | 117 | 47 |
| 360 | 200 | 136 | 163 | 118 | 107 | 240 | 151 | 97 | 82 |

TABLA 4.5.E : NIVELES DE CORTISOL OBTENIDOS EN LOS SUJETOS
POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MIN. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 |
| 90 | 154 | 151 | 156 | 205 | 183 | 211 | 234 | 159 | 210 |
| 120 | 214 | 273 | 217 | 155 | 221 | 168 | 247 | 194 | 200 |
| 150 | 199 | 288 | 164 | 124 | 178 | 150 | 217 | 150 | 144 |
| 180 | 136 | 160 | 157 | 151 | 162 | 87 | 208 | 126 | 148 |
| 210 | 142 | 147 | 138 | 186 | 176 | 84 | 192 | 152 | 201 |
| 240 | 158 | 103 | 116 | 130 | 179 | 74 | 161 | 213 | 182 |
| 270 | 153 | 89 | 168 | 130 | 199 | 95 | 152 | 210 | 157 |
| 300 | 141 | 76 | 131 | 117 | 202 | 77 | 126 | 197 | 152 |
| 330 | 125 | 162 | 155 | 135 | 149 | 111 | 116 | 182 | 124 |
| 360 | 177 | 208 | 158 | 117 | 117 | 80 | 94 | 164 | 126 |

TABLA 4.5.F : NIVELES DE CORTISOL OBTENIDOS EN LOS SUJETOS
POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MIN. | SUJETO Nº | |
|------------|-----------|-----|
| | 55 | 56 |
| 90 | 229 | 267 |
| 120 | 160 | 236 |
| 150 | 192 | 155 |
| 180 | 142 | 179 |
| 210 | 116 | 220 |
| 240 | 133 | 181 |
| 270 | 125 | 163 |
| 300 | 141 | 154 |
| 330 | 133 | 165 |
| 360 | 135 | 173 |

TABLA 4.5.G : NIVELES DE CORTISOL OBTENIDOS EN LOS SUJETOS
TIEMPOS DE EXTRACCION

| MINUTO | TIPO DE CURVA DE CORTISOL | | | | | |
|--------|---------------------------|------|-----------|-------|-----------|------|
| | A | | B1 | | B2 | |
| | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS |
| 90 | 203.9 | 39.5 | 182.4 | 55.7 | 173.9 | 56.3 |
| 120 | 198.8 | 47.3 | 197 | 95.9 | 165.1 | 42.2 |
| 150 | 171.9 | 41.7 | 236.1 | 100.9 | 140.6 | 28.8 |
| 180 | 148.8 | 39.2 | 264.7 | 81.7 | 130.3 | 31.9 |
| 210 | 144.8 | 43.2 | 220.6 | 66.5 | 133.4 | 36.2 |
| 240 | 132.6 | 38.3 | 192.7 | 59.8 | 124.1 | 35.9 |
| 270 | 122.9 | 45.4 | 158.8 | 54 | 131.7 | 42.5 |
| 300 | 112 | 49.9 | 137.6 | 55.4 | 130 | 35.6 |
| 330 | 116.1 | 36.4 | 122.7 | 43.7 | 147.2 | 56.7 |
| 360 | 103.6 | 29.8 | 135.3 | 79.3 | 157.3 | 51.2 |

TABLA 4.6: VALORES ABSOLUTOS DE CORTISOL ($\bar{X} \pm DS$)
DE CADA TIPO DE CURVA POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| MINUTO | TIPO DE CURVA DE CORTISOL | | | | | |
|--------|---------------------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | A | | B1 | | B2 | |
| | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS |
| 90 | 100 | | 100 | | 100 | |
| 120 | 97.9 | 16.6 | 109.9 | 32.4 | 97.3 | 15.7 |
| 150 | 84.9 | 15.3 | 127.2 | 29 | 84.1 | 14.3 |
| 180 | 74 | 17.9 | 138.9 | 28.8 | 77.8 | 16.9 |
| 210 | 72.5 | 21.6 | 126.5 | 40.7 | 79.9 | 20.2 |
| 240 | 66.2 | 19.1 | 110.5 | 25.5 | 75.3 | 25.1 |
| 270 | 62.1 | 23.7 | 87.9 | 20.3 | 80.6 | 31.7 |
| 300 | 57 | 23 | 75.5 | 21.3 | 80.9 | 30.8 |
| 330 | 58.8 | 20 | 67.9 | 15.7 | 91.4 | 45.2 |
| 360 | 52 | 15.4 | 72 | 32 | 96.3 | 39.1 |

TABLA 4.7: VALORES PORCENTUALES DE CORTISOL ($\bar{X} + DS$) DE
CADA TIPO DE CURVA POR TIEMPOS DE EXTRACCION

| TIPO DE CURVA DE CORTISOL | | | | | | |
|---------------------------|-------|------|-----------|------|-----------|------|
| A | | | B1 | | B2 | |
| \bar{X} | | DS | \bar{X} | DS | \bar{X} | DS |
| AREA | 316.2 | 64.2 | 483.9 | 57.5 | 380.6 | 84.2 |

TABLA 4.8: AREA BAJO LA CURVA ($\bar{X} \pm DS$) DE CADA TIPO DE CURVA DE CORTISOL

| FAC | SUJETO Nº | | | | | | | | | |
|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| A | 7 | 4 | 4 | 3 | 4 | 3 | 6 | 4 | 9 | 7 |
| B | 7 | 7 | 6 | 5 | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 | 6 |
| C | 8 | 8 | 4 | 8 | 3 | 9 | 5 | 7 | 3 | 8 |
| E | 9 | 6 | 7 | 6 | 7 | 10 | 7 | 4 | 7 | 6 |
| F | 8 | 8 | 5 | 6 | 5 | 9 | 5 | 6 | 9 | 7 |
| G | 4 | 5 | 3 | 4 | 3 | 1 | 7 | 4 | 5 | 5 |
| H | 5 | 8 | 7 | 7 | 2 | 7 | 6 | 5 | 7 | 8 |
| I | 6 | 6 | 8 | 4 | 5 | 2 | 7 | 4 | 9 | 9 |
| L | 6 | 7 | 3 | 7 | 7 | 7 | 4 | 2 | 6 | 3 |
| M | 5 | 6 | 8 | 8 | 5 | 2 | 3 | 7 | 5 | 3 |
| N | 6 | 3 | 5 | 8 | 1 | 1 | 6 | 3 | 5 | 6 |
| O | 6 | 5 | 6 | 7 | 10 | 8 | 6 | 5 | 9 | 3 |
| Q1 | 4 | 5 | 5 | 5 | 9 | 6 | 6 | 3 | 5 | 3 |
| Q2 | 2 | 6 | 7 | 10 | 8 | 8 | 6 | 4 | 4 | 6 |
| Q3 | 4 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 4 | 6 | 3 | 4 |
| Q4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 10 | 5 | 7 | 5 | 9 | 5 |
| QI | 5.8 | 4.8 | 5.8 | 5.6 | 10 | 5.8 | 7.2 | 4.4 | 9.9 | 4.5 |
| QII | 7.8 | 6.1 | 4.2 | 2.7 | 3.1 | 4.1 | 6.3 | 4.3 | 10 | 7.1 |
| QII | 4.5 | 4.1 | 4.7 | 4.6 | 3.2 | 0.4 | 5.9 | 4.8 | 4.3 | 5.6 |
| QIV | 5.7 | 5.8 | 4.8 | 5.7 | 7.1 | 6.7 | 5.2 | 2.8 | 4.8 | 3.5 |
| DM | 13 | 11 | 8 | 8 | 3 | 8 | 8 | 8 | 8 | 14 |
| NEG | 2 | 6 | 0 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 |

TABLA 4.9.A : PUNTUACIONES OBTENIDAS POR LOS SUJETOS EN EL
CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD 16PF

| FAC | SUJETO Nº | | | | | | | | | |
|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| A | 4 | 1 | 9 | 5 | 3 | 6 | 3 | 5 | 4 | 4 |
| B | 5 | 8 | 5 | 7 | 8 | 8 | 9 | 7 | 6 | 8 |
| C | 5 | 8 | 7 | 9 | 8 | 6 | 7 | 8 | 4 | 7 |
| E | 4 | 5 | 7 | 8 | 8 | 8 | 5 | 7 | 7 | 9 |
| F | 2 | 7 | 4 | 8 | 5 | 10 | 7 | 5 | 3 | 8 |
| G | 5 | 1 | 7 | 2 | 2 | 4 | 3 | 7 | 4 | 8 |
| H | 6 | 1 | 6 | 9 | 5 | 7 | 3 | 8 | 3 | 5 |
| I | 9 | 5 | 5 | 7 | 1 | 6 | 3 | 6 | 5 | 6 |
| L | 3 | 3 | 7 | 6 | 7 | 7 | 6 | 7 | 7 | 9 |
| M | 8 | 7 | 5 | 5 | 5 | 7 | 7 | 10 | 7 | 5 |
| N | 10 | 5 | 8 | 4 | 4 | 5 | 4 | 3 | 6 | 8 |
| O | 5 | 7 | 8 | 3 | 3 | 4 | 6 | 4 | 7 | 5 |
| Q1 | 3 | 9 | 8 | 5 | 7 | 7 | 6 | 9 | 9 | 7 |
| Q2 | 7 | 10 | 9 | 3 | 6 | 3 | 6 | 8 | 7 | 6 |
| Q3 | 5 | 2 | 7 | 4 | 6 | 3 | 4 | 5 | 5 | 7 |
| Q4 | 7 | 7 | 7 | 4 | 7 | 6 | 5 | 5 | 6 | 7 |
| QI | 6.1 | 6.5 | 7.4 | 3.7 | 5.8 | 6 | 5.9 | 4.3 | 7.8 | 6.7 |
| QII | 3.4 | 0.9 | 6.2 | 7.3 | 4.4 | 8.2 | 2.6 | 4.8 | 2.9 | 6.7 |
| QII | 8.6 | 2.9 | 8.2 | 2.5 | 3.7 | 3.2 | 4.3 | 5 | 6.2 | 7.6 |
| QIV | 3.2 | 6.9 | 6.7 | 6 | 7.3 | 7.8 | 6.7 | 8.4 | 7.5 | 9 |
| DM | 9 | 5 | 9 | 12 | 7 | 6 | 1 | 9 | 8 | 7 |
| NEG | 2 | 3 | 2 | 4 | 5 | 1 | 4 | 2 | 3 | 2 |

TABLA 4.9.B : PUNTUACIONES OBTENIDAS POR LOS SUJETOS EN EL
CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD 16PF

| FAC | SUJETO N° | | | | | | | | | |
|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| A | 4 | 6 | 6 | 5 | 2 | 6 | 4 | 1 | 3 | 4 |
| B | 7 | 3 | 8 | 7 | 8 | 6 | 7 | 7 | 9 | 6 |
| C | 6 | 4 | 5 | 8 | 7 | 8 | 5 | 7 | 5 | 6 |
| E | 7 | 5 | 9 | 4 | 3 | 6 | 5 | 5 | 6 | 8 |
| F | 8 | 8 | 8 | 4 | 4 | 5 | 8 | 5 | 9 | 6 |
| G | 4 | 8 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | 7 | 2 | 4 |
| H | 5 | 5 | 7 | 5 | 1 | 6 | 4 | 3 | 2 | 6 |
| I | 5 | 3 | 4 | 5 | 8 | 2 | 3 | 8 | 6 | 3 |
| L | 5 | 7 | 8 | 7 | 6 | 6 | 7 | 8 | 6 | 6 |
| M | 7 | 5 | 4 | 5 | 5 | 8 | 3 | 9 | 7 | 4 |
| N | 5 | 5 | 8 | 3 | 3 | 5 | 6 | 5 | 3 | 5 |
| O | 4 | 6 | 8 | 7 | 5 | 5 | 7 | 7 | 7 | 6 |
| Q1 | 5 | 4 | 7 | 6 | 6 | 10 | 6 | 6 | 5 | 8 |
| Q2 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 7 | 10 | 9 | 6 | 9 |
| Q3 | 8 | 3 | 2 | 4 | 5 | 4 | 4 | 6 | 2 | 5 |
| Q4 | 4 | 8 | 7 | 5 | 3 | 5 | 7 | 6 | 5 | 5 |
| QI | 4.6 | 8.1 | 8.2 | 6.3 | 5.9 | 4.8 | 7.9 | 6.8 | 7.5 | 5.9 |
| QII | 5 | 7.1 | 7.2 | 3.8 | 1.8 | 4 | 3.5 | 0.6 | 3.1 | 3.7 |
| QII | 5.3 | 4.6 | 4.6 | 5.1 | 6.6 | 4.3 | 5.4 | 6.9 | 2.7 | 4.4 |
| QIV | 5.9 | 3.1 | 8.2 | 5.3 | 5.3 | 7.5 | 6.1 | 6.8 | 6.4 | 7 |
| DM | 12 | 14 | 5 | 5 | 8 | 13 | 4 | 1 | 1 | 9 |
| NEG | 2 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |

TABLA 4.9.C : PUNTUACIONES OBTENIDAS POR LOS SUJETOS EN EL
CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD 16PF

| FAC | SUJETO N° | | | | | | | | | |
|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 |
| A | 6 | 7 | 9 | 3 | 8 | 6 | 5 | 5 | 3 | 4 |
| B | 8 | 8 | 7 | 9 | 8 | 5 | 8 | 9 | 7 | 8 |
| C | 4 | 6 | 5 | 4 | 6 | 4 | 4 | 9 | 8 | 6 |
| E | 5 | 3 | 3 | 9 | 10 | 5 | 9 | 5 | 7 | 6 |
| F | 5 | 6 | 8 | 7 | 10 | 9 | 7 | 6 | 7 | 9 |
| G | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 4 | 3 | 3 | 5 | 3 |
| H | 4 | 5 | 3 | 7 | 7 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| I | 6 | 8 | 6 | 3 | 2 | 6 | 10 | 7 | 8 | 4 |
| L | 9 | 4 | 6 | 7 | 6 | 9 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| M | 6 | 7 | 3 | 7 | 7 | 9 | 8 | 8 | 9 | 9 |
| N | 6 | 6 | 3 | 8 | 5 | 2 | 5 | 5 | 4 | 3 |
| O | 7 | 7 | 5 | 7 | 8 | 8 | 7 | 7 | 4 | 6 |
| Q1 | 5 | 3 | 5 | 6 | 8 | 6 | 8 | 3 | 8 | 6 |
| Q2 | 7 | 5 | 5 | 6 | 3 | 9 | 5 | 3 | 6 | 6 |
| Q3 | 3 | 3 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 4 | 3 | 2 |
| Q4 | 10 | 8 | 3 | 8 | 10 | 8 | 8 | 7 | 7 | 8 |
| QI | 9.8 | 7.6 | 6.6 | 7.4 | 8.1 | 9.1 | 8.2 | 5.9 | 5.4 | 6.9 |
| QII | 5 | 5.8 | 6.9 | 4.9 | 8.6 | 5.2 | 5.7 | 5.4 | 4.6 | 4.9 |
| QII | 6.3 | 6.5 | 6.4 | 4.7 | 1.1 | 1.7 | 3.6 | 4.8 | 3.5 | 1.7 |
| QIV | 6.8 | 3.8 | 4.2 | 8.5 | 8.1 | 5.7 | 7.6 | 5 | 7.5 | 6.9 |
| DM | 2 | 5 | 9 | 5 | 5 | 2 | 3 | 7 | 6 | 2 |
| NEG | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 | 5 | 1 | 3 | 1 | 2 |

TABLA 4.9.D : PUNTUACIONES OBTENIDAS POR LOS SUJETOS EN EL
CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD 16PF

| FAC | SUJETO Nº | | | | | | | | | |
|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 |
| A | 2 | 5 | 3 | 7 | 6 | 2 | 6 | 3 | 3 | 4 |
| B | 5 | 4 | 6 | 7 | 6 | 7 | 3 | 9 | 8 | 4 |
| C | 6 | 4 | 5 | 7 | 4 | 3 | 2 | 3 | 4 | 8 |
| E | 6 | 7 | 6 | 10 | 5 | 7 | 6 | 8 | 10 | 6 |
| F | 7 | 7 | 6 | 9 | 8 | 7 | 7 | 5 | 10 | 5 |
| G | 4 | 6 | 4 | 5 | 4 | 2 | 5 | 8 | 4 | 7 |
| H | 5 | 7 | 4 | 9 | 5 | 4 | 3 | 8 | 8 | 8 |
| I | 6 | 4 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 | 7 | 9 | 4 |
| L | 3 | 5 | 8 | 8 | 5 | 7 | 6 | 8 | 6 | 5 |
| M | 10 | 7 | 4 | 9 | 7 | 5 | 6 | 5 | 6 | 5 |
| N | 6 | 3 | 8 | 2 | 3 | 2 | 4 | 3 | 3 | 2 |
| O | 5 | 6 | 6 | 4 | 7 | 10 | 9 | 9 | 7 | 3 |
| Q1 | 6 | 8 | 8 | 6 | 2 | 9 | 4 | 4 | 5 | 2 |
| Q2 | 9 | 9 | 7 | 3 | 7 | 7 | 3 | 5 | 6 | 7 |
| Q3 | 4 | 4 | 5 | 4 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 6 |
| Q4 | 9 | 7 | 9 | 8 | 7 | 10 | 9 | 8 | 9 | 5 |
| QI | 6 | 6.7 | 8.3 | 5.9 | 7.5 | 10 | 10 | 9.2 | 8.1 | 3.7 |
| QII | 2.5 | 5.2 | 4.2 | 9.5 | 5.5 | 3.5 | 7.1 | 6.4 | 7.1 | 5.2 |
| QII | 3.5 | 3.2 | 6 | 1.7 | 3.8 | 1.4 | 3 | 5.2 | 1.9 | 4.4 |
| QIV | 5 | 5.2 | 7.1 | 7.7 | 3.2 | 7.1 | 2.5 | 6.7 | 7 | 2.6 |
| DM | 5 | 8 | 4 | 8 | 7 | 4 | 1 | 6 | 8 | 12 |
| NEG | 1 | 4 | 1 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 6 |

TABLA 4.9.E : PUNTUACIONES OBTENIDAS POR LOS SUJETOS EN EL
CUESTIONARIO DE PERSONALIDAD 16PF

| FAC | SUJETO Nº | | | | | |
|------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 |
| A | 3 | 4 | 2 | 4 | 5 | 5 |
| B | 8 | 4 | 5 | 7 | 7 | 8 |
| C | 4 | 8 | 5 | 6 | 7 | 4 |
| E | 10 | 6 | 7 | 10 | 8 | 10 |
| F | 10 | 5 | 5 | 10 | 10 | 5 |
| G | 4 | 7 | 1 | 2 | 7 | 2 |
| H | 8 | 8 | 4 | 8 | 7 | 3 |
| I | 9 | 4 | 7 | 6 | 4 | 9 |
| L | 6 | 5 | 6 | 6 | 7 | 8 |
| M | 6 | 5 | 9 | 9 | 7 | 8 |
| N | 3 | 2 | 5 | 2 | 5 | 8 |
| O | 7 | 3 | 5 | 5 | 4 | 6 |
| Q1 | 5 | 2 | 7 | 7 | 8 | 4 |
| Q2 | 6 | 7 | 7 | 5 | 5 | 10 |
| Q3 | 3 | 6 | 2 | 1 | 4 | 4 |
| Q4 | 9 | 5 | 4 | 5 | 5 | 8 |
| QI | 8.1 | 3.7 | 6 | 5.4 | 5 | 8.8 |
| QII | 7.1 | 5.2 | 1.8 | 6.2 | 7.4 | 2.9 |
| QII | 1.9 | 4.4 | 2.6 | 0.5 | 4.1 | 5.5 |
| QIV | 7 | 2.6 | 6.2 | 7.6 | 7.9 | 8.4 |
| DM | 8 | 12 | 7 | 9 | 11 | 4 |
| NEG | 0 | 6 | 1 | 4 | 0 | 0 |

TABLA 4.9.F : PUNTUACIONES OBTENIDAS POR
LOS SUJETOS EN EL CUESTIONARIO DE
PERSONALIDAD 16PF

| SUJETO Nº | FACTORES DEL EPI | | |
|-----------|------------------|--------------|------------|
| | EXTRAVERSION | NEUROTICISMO | SINCERIDAD |
| 1 | 13 | 11 | 8 |
| 2 | 13 | 10 | 7 |
| 3 | 15 | 8 | 10 |
| 4 | 16 | 6 | 9 |
| 5 | 11 | 15 | 10 |
| 6 | 13 | 7 | 9 |
| 7 | 11 | 14 | 6 |
| 8 | 7 | 5 | 4 |
| 9 | 14 | 17 | 6 |
| 10 | 12 | 4 | 9 |
| 11 | 5 | 8 | 8 |
| 12 | 12 | 8 | 8 |
| 13 | 11 | 13 | 5 |
| 14 | 18 | 0 | 6 |
| 15 | 13 | 7 | 6 |
| 16 | 17 | 10 | 10 |
| 17 | 9 | 5 | 9 |
| 18 | 6 | 2 | 6 |
| 19 | 9 | 10 | 7 |
| 20 | 9 | 4 | 6 |
| 21 | 10 | 10 | 6 |
| 22 | 10 | 6 | 10 |
| 23 | 15 | 11 | 10 |
| 24 | 6 | 4 | 7 |
| 25 | 4 | 5 | 9 |
| 26 | 11 | 4 | 8 |
| 27 | 12 | 3 | 10 |
| 28 | 4 | 7 | 8 |

TABLA 4.10.A : PUNTUACIONES EN EL EPI

| SUJETO Nº | FACTORES DEL EPI | | |
|-----------|------------------|--------------|------------|
| | EXTRAVERSION | NEUROTICISMO | SINCERIDAD |
| 29 | 10 | 13 | 5 |
| 30 | 9 | 7 | 8 |
| 31 | 7 | 12 | 9 |
| 32 | 9 | 8 | 9 |
| 33 | 11 | 6 | 4 |
| 34 | 11 | 16 | 9 |
| 35 | 20 | 17 | 9 |
| 36 | 11 | 15 | 10 |
| 37 | 7 | 6 | 8 |
| 38 | 10 | 6 | 9 |
| 39 | 12 | 4 | 10 |
| 40 | 14 | 6 | 7 |
| 41 | 13 | 7 | 7 |
| 42 | 10 | 8 | 7 |
| 43 | 11 | 10 | 7 |
| 44 | 19 | 12 | 8 |
| 45 | 14 | 7 | 9 |
| 46 | 17 | 20 | 9 |
| 47 | 8 | 14 | 8 |
| 48 | 13 | 12 | 10 |
| 49 | 14 | 10 | 9 |
| 50 | 13 | 11 | 7 |
| 51 | 13 | 9 | 8 |
| 52 | 15 | 3 | 10 |
| 53 | 14 | 4 | 7 |
| 54 | 11 | 2 | 8 |
| 55 | 19 | 5 | 6 |
| 56 | 8 | 13 | 9 |

TABLA 4.10.B: PUNTUACIONES EN EL EPI

| RPT. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------|-----------|---|---|---|---|----|----|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| AG | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| DIR | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| F | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| AF | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| COM | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| DEP | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| EX | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| CRI | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| ACT | 4 | 0 | 2 | 1 | 3 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| PAS | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| DSC | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AG-D | 4 | 4 | 4 | 5 | 3 | 2 | 2 | 3 | 4 |
| C-AG | 2 | 0 | 2 | 4 | 0 | -1 | -1 | 0 | 1 |
| ACS | 2 | 4 | 2 | 0 | 3 | 2 | 2 | 3 | 3 |

TABLA 4.11.A: NUMERO DE RESPUESTAS EN EL TEST DE LA
MANO DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

| RPT. | SUJETO N° | | | | | | | | |
|------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| AG | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| DIR | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 |
| F | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| AF | 0 | 0 | 1 | 4 | 1 | 1 | 5 | 2 | 0 |
| COM | 2 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| DEP | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| EX | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| CRI | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 3 | 0 |
| ACT | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| PAS | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DSC | 2 | 3 | 5 | 3 | 4 | 3 | 3 | 2 | 3 |
| AG-D | 2 | 5 | 1 | 4 | 4 | 2 | 5 | 3 | 2 |
| C-AG | 0 | -2 | 4 | -1 | 0 | 1 | -2 | -1 | 1 |
| ACS | 2 | 5 | 1 | 4 | 4 | 1 | 5 | 3 | 2 |

TABLA 4.11.B: NUMERO DE RESPUESTAS EN EL TEST DE LA MANO DE
LOS SUJETOS ESTUDIADOS

| RPT. | SUJETO N° | | | | | | | | |
|------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| AG | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| DIR | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| F | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AF | 1 | 1 | 2 | 3 | 0 | 2 | 2 | 4 | 1 |
| COM | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| DEP | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| EX | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| CRI | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| ACT | 1 | 4 | 1 | 3 | 5 | 1 | 3 | 3 | 1 |
| PAS | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| DSC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AG-D | 4 | 4 | 3 | 0 | 5 | 2 | 2 | 4 | 4 |
| C-AG | 1 | 3 | -1 | 0 | 3 | -1 | 1 | -1 | -2 |
| ACS | 3 | 1 | 4 | 3 | 0 | 5 | 2 | 4 | 4 |

TABLA 4.11.C:NUMERO DE RESPUESTAS EN EL TEST DE LA
MANO DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

| RPT. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 |
| AG | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 | 1 |
| DIR | 1 | 2 | 2 | 1 | 4 | 3 | 2 | 0 | 3 |
| F | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| AF | 3 | 2 | 0 | 3 | 1 | 4 | 3 | 1 | 2 |
| COM | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| DEP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| EX | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| CRI | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| ACT | 3 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| PAS | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DSC | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AG-D | 1 | 2 | 4 | 3 | 5 | 3 | 3 | 4 | 4 |
| C-AG | 4 | 3 | 1 | 3 | 2 | 4 | 3 | 3 | 2 |
| ACS | -3 | -1 | 3 | 0 | 3 | -1 | 0 | 1 | 2 |

TABLA 4.11.D:NUMERO DE RESPUESTAS EN EL TEST DE LA
MANO DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

| RPT. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 |
| AG | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| DIR | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| F | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AF | 2 | 1 | 0 | 3 | 2 | 0 | 1 | 3 | 3 |
| COM | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DEP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| EX | 0 | 3 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| CRI | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| ACT | 3 | 0 | 5 | 1 | 3 | 3 | 0 | 2 | 3 |
| PAS | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| DSC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| AG-D | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 | 3 |
| C-AG | 3 | 2 | 0 | 4 | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 |
| ACS | 1 | 2 | 4 | -1 | 1 | 1 | 5 | 0 | 0 |

TABLA 4.11.E:NUMERO DE RESPUESTAS EN EL TEST DE
LA MANO DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

| RPT. | SUJETO Nº | | | | | | | | |
|------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 |
| AG | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0 |
| DIR | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 3 |
| F | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| AF | 0 | 2 | 3 | 1 | 4 | 3 | 1 | 0 | 3 |
| COM | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DEP | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| EX | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| CRI | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| ACT | 2 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 |
| PAS | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DBC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AG-D | 4 | 3 | 2 | 3 | 4 | 5 | 4 | 2 | 3 |
| C-AG | 2 | 3 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 | 0 | 4 |
| ACS | 2 | 0 | -1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | -1 |

TABLA 4.11.F: NUMERO DE RESPUESTAS EN EL TEST DE LA MANO DE
LOS SUJETOS ESTUDIADOS

| RPT. | SUJETO Nº | |
|------|--------------|----|
| | 55 | 56 |
| AG | 1 | 3 |
| DIR | 1 | 2 |
| F | 0 | 0 |
| AF | 1 | 1 |
| COM | 2 | 0 |
| DEP | 0 | 0 |
| EX | 0 | 1 |
| CRI | 0 | 1 |
| ACT | 1 | 1 |
| PAS | 0 | 1 |
| DSC | 0 | 0 |
| AG-D | 2 | 5 |
| C-AG | 3 | 1 |
| ACS | -1 | 4 |

TABLA 4.11.G: NUMERO DE RESPUESTAS EN EL TEST
DE LA MANO DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

| SUJ | FACTORES | | | | | | TOT |
|-----|----------|---|-----|----|---|----|-----|
| | I | I | III | IV | V | VI | |
| 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 |
| 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 6 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 4 |
| 4 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| 5 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 6 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 7 | 2 | 1 | 1 | 0 | 3 | 3 | 10 |
| 8 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 |
| 9 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 3 | 8 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 3 | 0 | 1 | 0 | 3 | 2 | 9 |
| 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 13 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 12 |
| 14 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 15 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 7 |
| 16 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 |
| 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 4 |
| 19 | 4 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 10 |
| 20 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 12 |
| 21 | 3 | 3 | 2 | 1 | 3 | 3 | 15 |
| 22 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 7 |
| 23 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 6 |
| 24 | 3 | 2 | 0 | 1 | 3 | 1 | 10 |
| 25 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 7 |
| 26 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 27 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 9 |
| 28 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 13 |

TABLA 4.12.A : PUNTUACIONES OBTENIDAS EN EL MIRAP

| SUJ | FACTORES | | | | | | |
|-----|----------|---|----|-----|----|---|----|
| | TOT | I | II | III | IV | V | VI |
| 29 | 6 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 30 | 9 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| 31 | 8 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 32 | 9 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 33 | 8 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 34 | 9 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 35 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 36 | 16 | 3 | 4 | 2 | 1 | 3 | 3 |
| 37 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 38 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 39 | 5 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 40 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 41 | 10 | 0 | 2 | 2 | 1 | 2 | 3 |
| 42 | 6 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 43 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| 44 | 8 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| 45 | 9 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| 46 | 9 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 47 | 10 | 2 | 1 | 2 | 0 | 3 | 2 |
| 48 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 49 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 50 | 11 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| 51 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 52 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 53 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 54 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 55 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 56 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 |

TABLA 4.12.B : PUNTUACIONES OBTENIDAS EN EL MIRAP

| SUJ | SUBESCALAS | | | | |
|-----|------------|----|-----|----|-----|
| | TAF | ES | DIS | BS | TOT |
| 1 | 5 | 4 | 3 | 7 | 19 |
| 2 | 10 | 7 | 1 | 2 | 20 |
| 3 | 7 | 8 | 4 | 0 | 19 |
| 4 | 8 | 6 | 9 | 3 | 26 |
| 5 | 9 | 7 | 7 | 5 | 28 |
| 6 | 8 | 7 | 9 | 8 | 32 |
| 7 | 9 | 5 | 7 | 3 | 24 |
| 8 | 5 | 4 | 6 | 1 | 16 |
| 9 | 4 | 6 | 6 | 3 | 19 |
| 10 | 4 | 5 | 3 | 1 | 13 |
| 11 | 3 | 7 | 5 | 0 | 15 |
| 12 | 7 | 9 | 8 | 7 | 31 |
| 13 | 7 | 3 | 5 | 3 | 18 |
| 14 | 9 | 8 | 4 | 0 | 21 |
| 15 | 3 | 5 | 6 | 3 | 17 |
| 16 | 7 | 5 | 9 | 6 | 27 |
| 17 | 5 | 5 | 5 | 3 | 19 |
| 18 | 9 | 6 | 6 | 3 | 24 |
| 19 | 7 | 4 | 1 | 2 | 14 |
| 20 | 8 | 3 | 1 | 1 | 13 |
| 21 | 7 | 4 | 2 | 2 | 15 |
| 22 | 8 | 4 | 3 | 2 | 17 |
| 23 | 8 | 7 | 9 | 4 | 19 |
| 24 | 6 | 5 | 4 | 3 | 18 |
| 25 | 8 | 3 | 6 | 4 | 21 |
| 26 | 9 | 9 | 5 | 2 | 25 |
| 27 | 8 | 5 | 8 | 6 | 27 |
| 28 | 8 | 7 | 7 | 8 | 28 |

TABLA 4.13.A : PUNTUACIONES EN LA ESCALA DE ZUCKERMAN

| SUJ | SUBESCALAS | | | | |
|-----|------------|----|-----|----|-----|
| | TAF | ES | DIS | BS | TOT |
| 29 | 9 | 9 | 4 | 3 | 25 |
| 30 | 5 | 4 | 4 | 2 | 15 |
| 31 | 2 | 7 | 2 | 4 | 15 |
| 32 | 5 | 5 | 5 | 6 | 21 |
| 33 | 4 | 2 | 4 | 4 | 14 |
| 34 | 5 | 8 | 9 | 4 | 26 |
| 35 | 7 | 4 | 7 | 5 | 23 |
| 36 | 8 | 8 | 8 | 3 | 28 |
| 37 | 6 | 9 | 1 | 5 | 21 |
| 38 | 4 | 4 | 3 | 4 | 15 |
| 39 | 7 | 6 | 5 | 4 | 21 |
| 40 | 9 | 6 | 7 | 4 | 26 |
| 41 | 8 | 6 | 5 | 3 | 22 |
| 42 | 4 | 5 | 6 | 8 | 23 |
| 43 | 4 | 7 | 6 | 5 | 22 |
| 44 | 7 | 4 | 5 | 5 | 21 |
| 45 | 4 | 5 | 5 | 3 | 17 |
| 46 | 9 | 9 | 3 | 6 | 27 |
| 47 | 2 | 8 | 9 | 5 | 24 |
| 48 | 8 | 9 | 5 | 4 | 26 |
| 49 | 8 | 9 | 9 | 9 | 35 |
| 50 | 4 | 5 | 1 | 3 | 13 |
| 51 | 8 | 6 | 5 | 3 | 22 |
| 52 | 9 | 8 | 7 | 7 | 32 |
| 53 | 8 | 6 | 6 | 4 | 24 |
| 54 | 9 | 8 | 8 | 9 | 33 |
| 55 | 9 | 5 | 4 | 3 | 21 |
| 56 | 9 | 10 | 7 | 8 | 37 |

TABLA 4.13.B : PUNTUACIONES EN LA ESCALA DE ZUCKERMAN

| FACTORES | MEDIA | DESV. TIP |
|----------|-------|-----------|
| A | 4.5 | 1.9 |
| B | 6.8 | 1.4 |
| C | 5.9 | 1.8 |
| E | 6.7 | 1.9 |
| F | 6.7 | 1.9 |
| G | 4.1 | 1.8 |
| H | 5.4 | 1.9 |
| I | 5.5 | 2 |
| L | 6.1 | 1.6 |
| M | 6.4 | 1.9 |
| N | 4.5 | 2 |
| O | 6.1 | 1.7 |
| Q1 | 6 | 1.9 |
| Q2 | 6.3 | 2.1 |
| Q3 | 3.9 | 1.6 |
| Q4 | 6.5 | 1.8 |
| QI | 6.7 | 1.7 |
| QII | 4.9 | 2.2 |
| QIII | 4.2 | 2 |
| QIV | 6.1 | 1.6 |
| DIST MOT | 6.8 | 3.3 |
| NEG | 2 | 1.4 |

**TABLA 4.14 : PUNTUACIONES MEDIAS OBTENIDAS POR
LOS SUJETOS EN EL CUESTIONARIO 16PF**

| RPT. | MEDIA | DES.TIP. |
|-------------|--------------|-----------------|
| AG | 1.25 | 0.8 |
| DIR | 2 | 0.7 |
| F | 0.2 | 0.4 |
| AF | 1.6 | 1.3 |
| COM | 0.5 | 0.9 |
| DEP | 0.17 | 0.4 |
| EX | 0.7 | 0.8 |
| CRI | 0.4 | 0.5 |
| ACT | 1.9 | 1.4 |
| PAS | 0.3 | 0.4 |
| DSC | 0.1 | 0.4 |
| AG-D | 3.2 | 0.9 |
| C-AG | 0.6 | 1.7 |
| ACS | 2.3 | 1.3 |

TABLA 4.15:NUMERO MEDIO DE RESPUESTAS EN EL TEST DE
LA MANO DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

| | FACTORES | | | | | | |
|--------------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | I | I | III | IV | V | VI | TOT |
| MEDIA | 1.2 | 0.8 | 0.6 | 0.5 | 1.3 | 1.7 | 6.3 |
| DES.T | 0.1 | 0.9 | 0.7 | 0.6 | 1 | 1 | 3.8 |

TABLA 4.16 : PUNTUACIONES MEDIAS OBTENIDAS POR
LOS SUJETOS EN EL MIRAP

| | SUBESCALAS | | | | |
|--------------|------------|-----|-----|-----|------|
| | TAF | ES | DIS | BS | TOT |
| MEDIA | 6.7 | 6 | 5.3 | 4 | 22.1 |
| DES.T | 2.1 | 1.9 | 2.3 | 2.2 | 5.8 |

TABLA 4.17 : PUNTUACIONES MEDIAS OBTENIDAS POR
LOS SUJETOS EN LA ESCALA DE ZUCKERMAN

| | FACTORES DEL EPI | | |
|------------------|------------------|--------------|------------|
| | EXTRAVERSION | NEUROTICISMO | SINCERIDAD |
| MEDIA | 11.5 | 8.5 | 7.9 |
| DESV. TIP | 4.3 | 3.6 | 1.6 |

TABLA 4.18: PUNTUACIONES OBTENIDAS EN LOS SUJETOS EN EL CUESTIONARIO EPI DE PERSONALIDAD

| TIPO DE CURVA | I _{max} | | ANOVA |
|---------------|------------------|--------|---------------------|
| | \bar{x} | DS | |
| A1 | 373 | 223.24 | F:26.1302 P<0.01 |
| A2 | 402.2 | 107.94 | |
| B | 111.61 | 64.92 | |

TABLA 4.19:ANOVA ENTRE LOS I_{max} DE LAS DISTINTAS CURVAS DE PRL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|--------------|-------|----------------|
| A1 VERSUS A2 | 0.09 | NO |
| A1 VERSUS B | 20.70 | P<0.01 |
| A2 VERSUS B | 10.25 | P<0.01 |

TABLA 4.20 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS ENTRE
LOS I_{max} DE LAS DISTINTAS CURVAS DE PRL

| GRUPO | N | AREA (\bar{X} :DS) | ANOVA |
|-------|----|-----------------------|---------------------|
| A | 20 | 316.2 \pm 64.2 | F=18.766 P<0.001 |
| B1 | 13 | 483.9 \pm 57.5 | |
| B2 | 23 | 380.6 \pm 84.2 | |

TABLA 4.21 : AREA BAJO LA CURVA EN CADA UNO DE LOS GRUPOS
DE CORTISOL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|--------------|--------|----------------|
| A1 VERSUS A2 | 4.042 | P<0.05 |
| A1 VERSUS B | 18.756 | P<0.01 |
| A2 VERSUS B | 7.499 | P<0.05 |

TABLA 4.22 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS ENTRE CADA GRUPO DE CORTISOL

| CURVA-CORT | \bar{X} | DT | NIVEL SIGN. |
|------------|-----------|-------|-------------|
| A | 324.78 | 70.39 | P<0.01 |
| B | 419.29 | 92.92 | |

TABLA 4.23 : ANOVA DE LAS AREAS DE CORTISOL ENTRE LOS NO
RESPONDEDORES (GRUPO A) Y LOS RESPONDEDORES (GRUPO B

| VARIABLE 1 | VARIABLE 2 | F | NIVEL DE SIGNIFICACION |
|-------------------|-------------------|----------|-------------------------------|
| GRUPO A | GRUPO B | 15.321 | P<0.01 |

TABLA 4.24 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS DE LAS AREAS
BAJO LA CURVA DE LOS GRUPOS DE CORTISOL A Y B

| CURVA | \bar{X} | DT | ANOVA |
|-------|-----------|------|------------------|
| A1 | 4 | 1.63 | F:3.51 P<0.05 |
| A2 | 6.6 | 2.4 | |
| B | 4.6 | 1.9 | |

TABLA 4.25 : PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DT$) EN EL FACTOR N DEL
CUESTIONARIO 16PF EN RELACION CON EL PATRON DE CURVA DE PRL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|--------------|------|----------------|
| A1 VERSUS A2 | 3.51 | P<0.05 |
| A1 VERSUS B | 0.67 | NO |
| A2 VERSUS B | 2.19 | NO |

TABLA 4.26 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS EN EL FACTOR
N EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE PRL

| CURVA | \bar{X} | DT | ANOVA |
|--------------|-----------------------------|-----------|------------------|
| A1 | 4.12 | 1.5 | F:3.72 P<0.05 |
| A2 | 5.6 | 1.14 | |
| B | 3.58 | 1.6 | |

TABLA 4.27 : PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DT$) EN EL FACTOR Q3 DEL CUESTIONARIO 16PF EN RELACION CON EL PATRON DE CURVA DE PRL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|--------------|------|----------------|
| A1 VERSUS A2 | 1.66 | NO |
| A1 VERSUS B | 0.63 | NO |
| A2 VERSUS B | 3.55 | P<0.05 |

TABLA 4.28 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS EN EL FACTOR
Q3 EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE PRL

| CURVA | \bar{X} | DT | ANOVA |
|-------|-----------|------|------------------|
| A1 | 4.65 | 1.78 | F:3.73 P<0.05 |
| A2 | 6.26 | 2.08 | |
| B | 3.94 | 1.83 | |

TABLA 4.29 : PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DT$) EN EL FACTOR QIII DEL CUESTIONARIO 16PF EN RELACION CON EL PATRON DE CURVA DE PRL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|-----------------|----------|-----------------------|
| A1 VERSUS A2 | 1.46 | NO |
| A1 VERSUS B | 0.79 | NO |
| A2 VERSUS B | 3.45 | P<0.05 |

TABLA 4.30 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS EN EL FACTOR
QIII EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE PRL

| CURVA | \bar{X} | DT | ANOVA |
|-------|-----------|------|------------------|
| A1 | 1.37 | 1.45 | F:3.34 P<0.05 |
| A2 | 3.2 | 1.30 | |
| B | 2.11 | 1.45 | |

TABLA 4.31 : PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DT$) EN EL NUMERO DE
RESPUESTAS ACTIVAS EN EL TEST DE LA MANO EN RELACION CON
EL PATRON DE CURVA DE PRL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|--------------|------|----------------|
| A1 VERSUS A2 | 3.05 | CASI |
| A1 VERSUS B | 1.44 | NO |
| A2 VERSUS B | 1.22 | NO |

TABLA 4.32 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS EN EL NUMERO DE RESPUESTAS ACTIVAS EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE PRL

| CURVA | \bar{X} | DT | ANOVA |
|-------|-----------|------|------------------|
| A1 | 0.31 | 0.60 | F:4.67 P<0.05 |
| A2 | 1.2 | 0.83 | |
| B | 0.52 | 0.50 | |

TABLA 4.33 : PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DT$)

EN EL FACTOR MIRAP IV EN RELACION CON
EL PATRON DE CURVA DE PRL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|--------------|------|--------------------|
| A1 VERSUS A2 | 4.66 | $P < 0.05$ |
| A1 VERSUS B | 0.79 | NO |
| A2 VERSUS B | 3.05 | CASI ($P < 0.1$) |

TABLA 4.34 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS EN
EL FACTOR MIRAP IV EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE PRL

| VALORES | CURVA B | t DE STUDENT | CURVA A |
|---------|-------------------|--------------|-------------------|
| | $\bar{X} \pm DT$ | NIVEL SIGNIF | $\bar{X} \pm DT$ |
| BASAL | 178.2 \pm 93.4 | NS | 200.2 \pm 91.9 |
| PICO | 281.1 \pm 130.5 | P<0.01 | 569.4 \pm 221.5 |
| Imax | 102.9 \pm 55.7 | P<0.01 | 369.3 \pm 139.9 |

TABLA 4.35 : COMPARACION DE VALOR BASAL , PICO E Imax
ENTRE LAS CURVAS DE PRL A Y B

| FACTORES | CURVA A | t DE STUDENT | CURVA B |
|-------------|---------------|--------------|---------------|
| FACTOR Q3 | 4.6 \pm 1.6 | P<0.01 | 3.3 \pm 1.4 |
| FACTOR Q4 | 5.9 \pm 1.9 | P<0.05 | 7 \pm 1.7 |
| FACTOR QIII | 5 \pm 1.8 | P<0.05 | 3.8 \pm 1.8 |

TABLA 4.36 : COMPARACION DE LAS PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DS$)
EN LOS FACTORES Q3 , Q4 Y QIII ENTRE LAS CURVAS DE PRL A
Y B

| PUNTUACION CURVA | BAJA DECATIPO= 0<QUE 3 | MEDIA-ALTA |
|---------------------|---------------------------|------------|
| A | 2 | 21 |
| B | 10 | 22 |

CHI2 = 2.778

PRUEBA EXACTA DE FISHER $P < 0.04$ (1 COLA). CORRECCION DE
YATES

TABLA 4.37: ASOCIACION DE CARACTERES CUALITATIVOS
ENTRE LA PUNTUACION EN EL FACTOR Q3 Y LAS CURVAS DE
PRL A Y B

| PUNTUACION | ALTA | MEDIA-BAJA |
|------------|-------------------|------------|
| CURVA | DECATIPO= 0>QUE 8 | |
| A | 19 | 4 |
| B | 18 | 14 |

CHI2 = 3110 P<0.1

PRUEBA EXACTA DE FISHER P<0.04 (2 COLAS). CORRECCION DE
YATES

TABLA 4.38: ASOCIACION DE CARACTERES CUALITATIVOS
ENTRE LA PUNTUACION EN EL FACTOR Q4 Y LAS CURVAS DE
PRL A Y B

| CURVA | \bar{X} | DT | ANOVA |
|--------------|-----------------------------|-----------|-------------------|
| A | 5 | 1.5 | F:4.268 P<0.05 |
| B1 | 5.3 | 2.2 | |
| B2 | 3.7 | 1.8 | |

TABLA 4.39 : PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DT$) EN EL FACTOR A DEL
CUESTIONARIO 16PF EN RELACION CON EL
PATRON DE CURVA DE CORTISOL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|-----------------|----------|-----------------------|
| A VERSUS B2 | 2.746 | P<0.1 |
| A VERSUS B1 | 0.112 | NO |
| B2 VERSUS B1 | 3.25 | (P<0.05) |

TABLA 4.40 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS EN
EL FACTOR A EN CADA UNO DE LOS GRUPOS
DE CORTISOL

| CURVA | \bar{X} | DT | ANOVA |
|--------------|-----------------------------|-----------|-------------------|
| A | 6.4 | 1.6 | F:3.428 P<0.05 |
| B1 | 5.2 | 2 | |
| B2 | 4.9 | 2 | |

TABLA 4.41 : PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DT$) EN EL FACTOR H DEL
CUESTIONARIO 16PF EN RELACION CON EL
PATRON DE CURVA DE CORTISOL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|-----------------|----------|-----------------------|
| A VERSUS B2 | 3.279 | $P < 0.05$ |
| A VERSUS B1 | 1.380 | NO |
| B2 VERSUS B1 | 0.151 | NO |

TABLA 4.42 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS EN
EL FACTOR H EN CADA UNO DE LOS GRUPOS
DE CORTISOL

| CURVA | \bar{X} | DT | ANOVA |
|----------------|-----------|-----|-------------------|
| A | 5.9 | 1.5 | F:5.333 P<0.01 |
| B 1 | 4.8 | 2 | |
| B 1 | 6.9 | 1.9 | |

TABLA 4.43 : PUNTUACIONES ($\bar{X} \pm DT$) EN LA SUBESCALA ES
DE LA ESCALA DE ZUCKERMAN EN RELACION CON EL PATRON
DE CURVA DE CORTISOL

| VARIABLE | F | NIVEL SIGNIFI. |
|--------------|-------|----------------|
| A VERSUS B2 | 1.399 | NO |
| A VERSUS B1 | 1.485 | NO |
| B2 VERSUS B1 | 5.26 | P<0.01 |

TABLA 4.44 : COMPARACION MULTIPLE DE MEDIAS EN
EL FACTOR ES EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE
CORTISOL

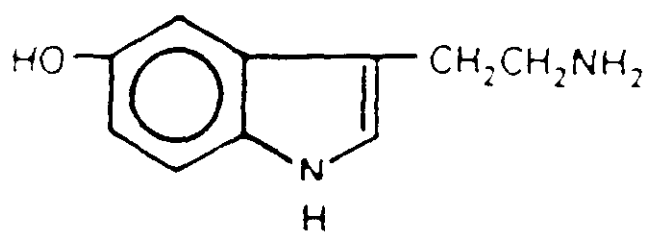
| PUNTUACION | ALTA | MEDIA-BAJA |
|------------|-------------------|------------|
| CURVA | DECATIPO= 0>QUE 8 | |
| A | 12 | 8 |
| B2 | 5 | 18 |
| B1 | 4 | 9 |

CHI2 = 7.009 P<0.05

TABLA 4.45: ASOCIACION DE CARACTERES CUALITATIVOS
ENTRE LA PUNTUACION EN EL FACTOR F Y LAS CURVAS DE CORTISOL

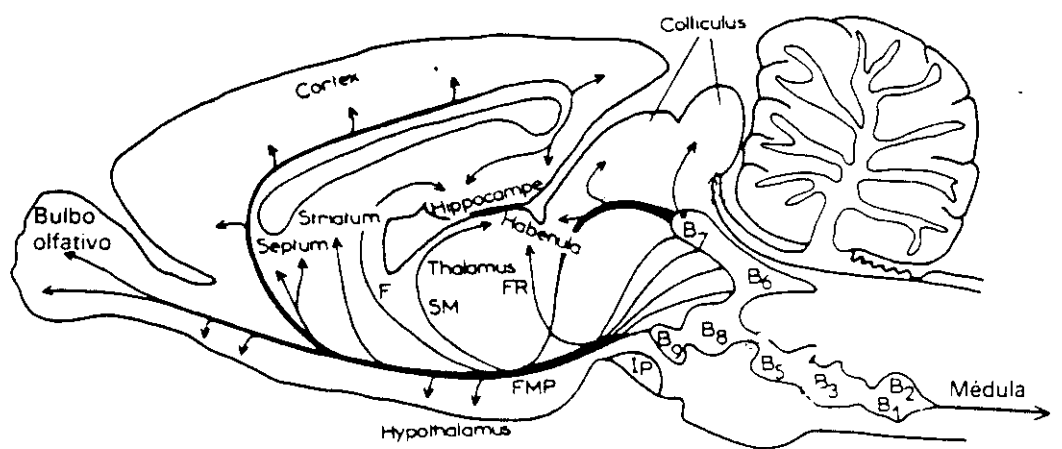
| CURVA DE CORTISOL | \bar{x} DT | NIVEL SIGNIFI. |
|-------------------|-----------------|----------------|
| A | 6.23 \pm 1.75 | F=6.80 |
| B | 4.83 \pm 1.98 | P<0.05 |

TABLA 4.46 : COMPARACION ENTRE LAS PUNTUACIONES EN EL
FACTOR H EN LOS GRUPOS DE CORTISOL A Y B



5-hidroxitriptamina

FIG 2.1



Representación esquemática de las vías serotoninérgicas F: fornix; SM: estria medular; F.R. fascículo retroreflejo.

M.J. BESSON , 1983

FIG 2.2

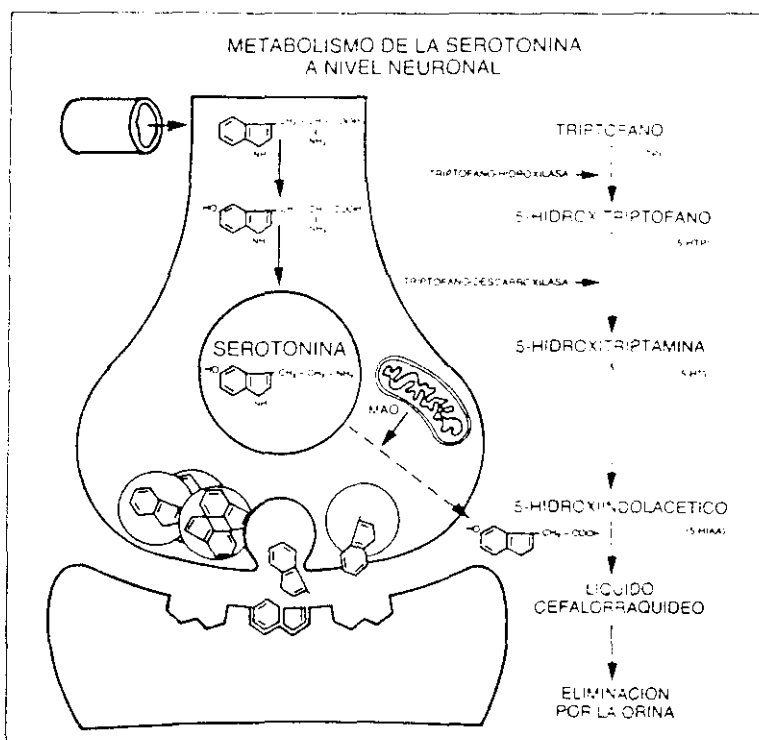
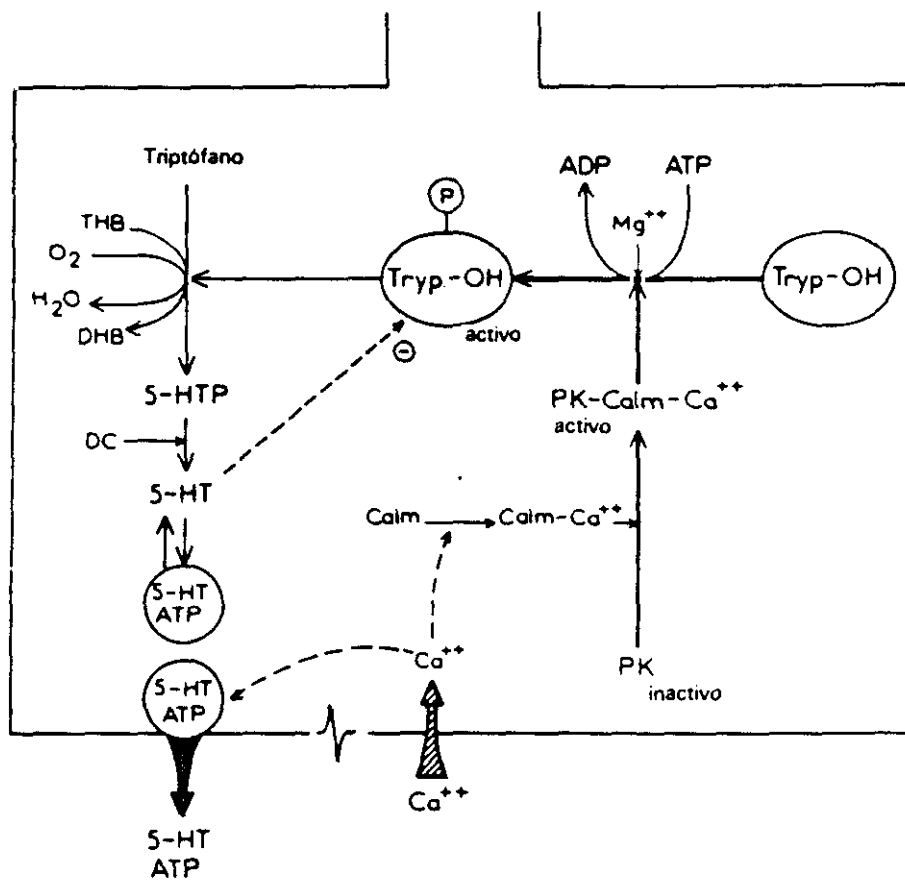


Figura 2.3



Mecanismos de regulación de la biosíntesis de la 5-HT en una terminación serotoninérgica.

M.J. BESSON , 1983

FIG. 2.4

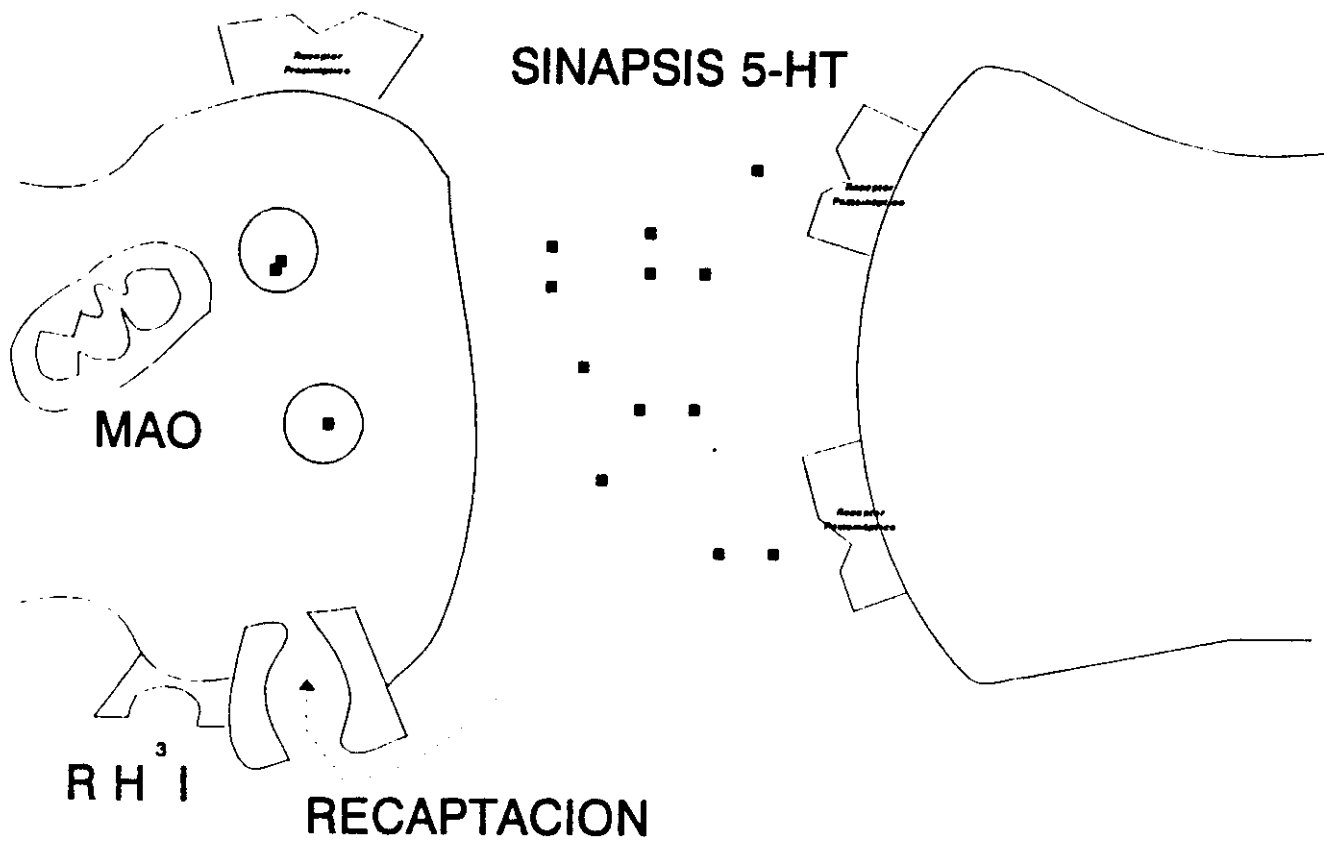


FIG. 2.5

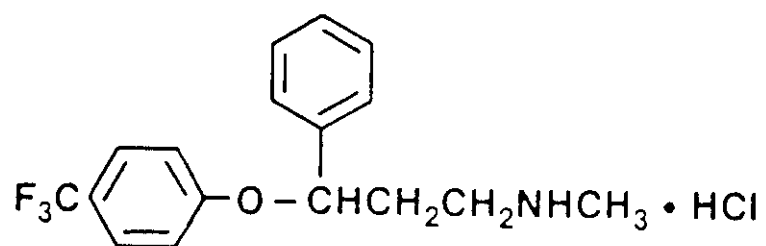


FIG 2.6

VALORES MEDIOS DE CADA TIPO DE CURVA DE PRL

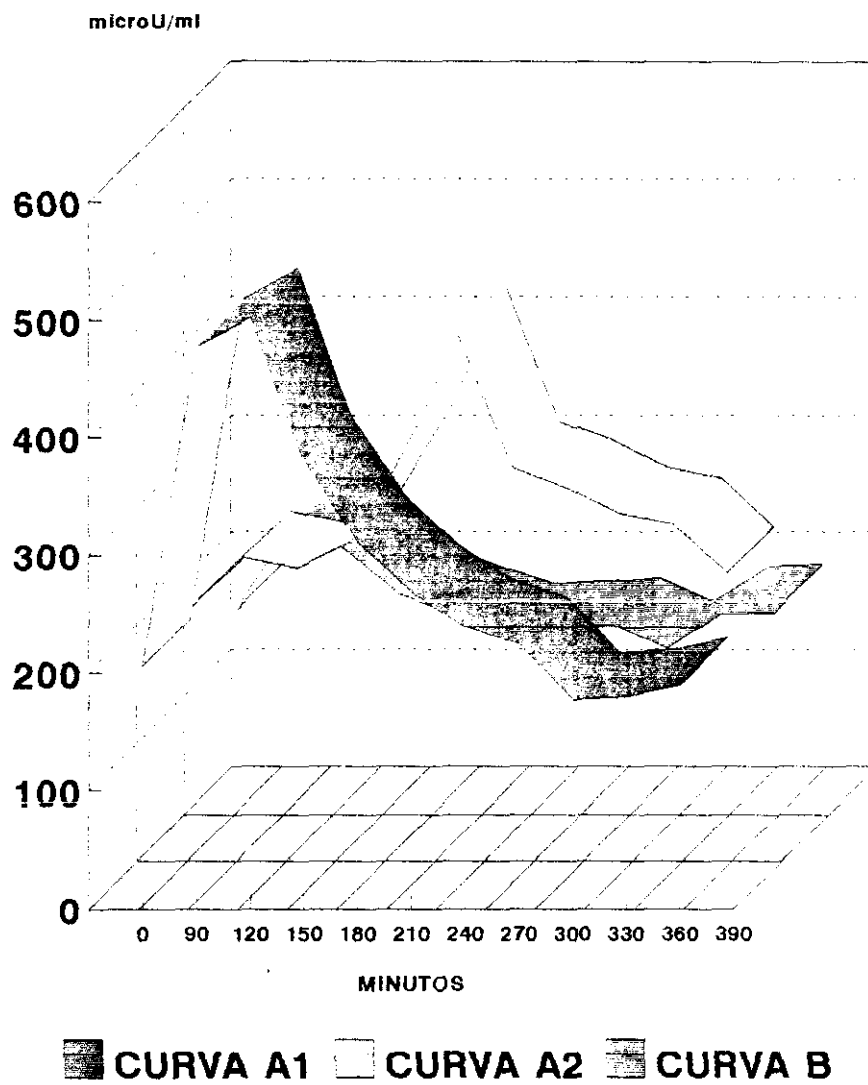
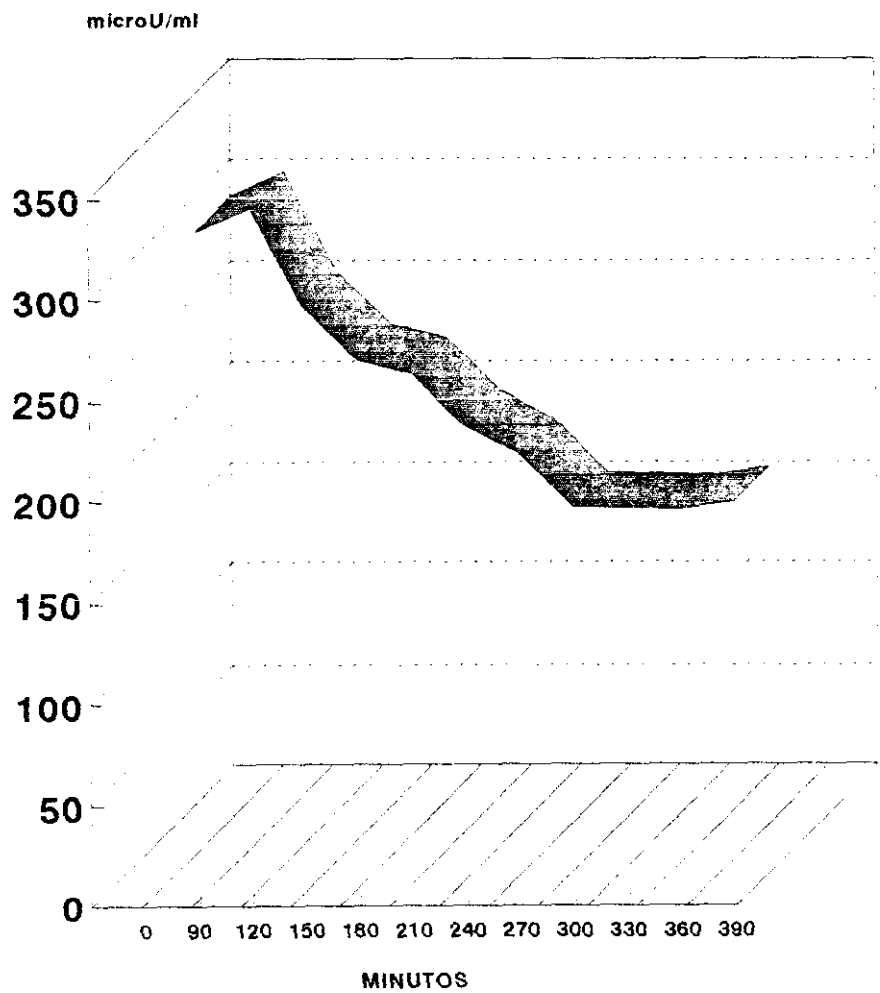


FIGURA 4.1

VALORES MEDIOS DE LA CURVA DE PRL TIPO A



 CURVA A

FIGURA 4.2

VALORES MEDIOS DE CADA TIPO DE CURVA DE CORTISOL

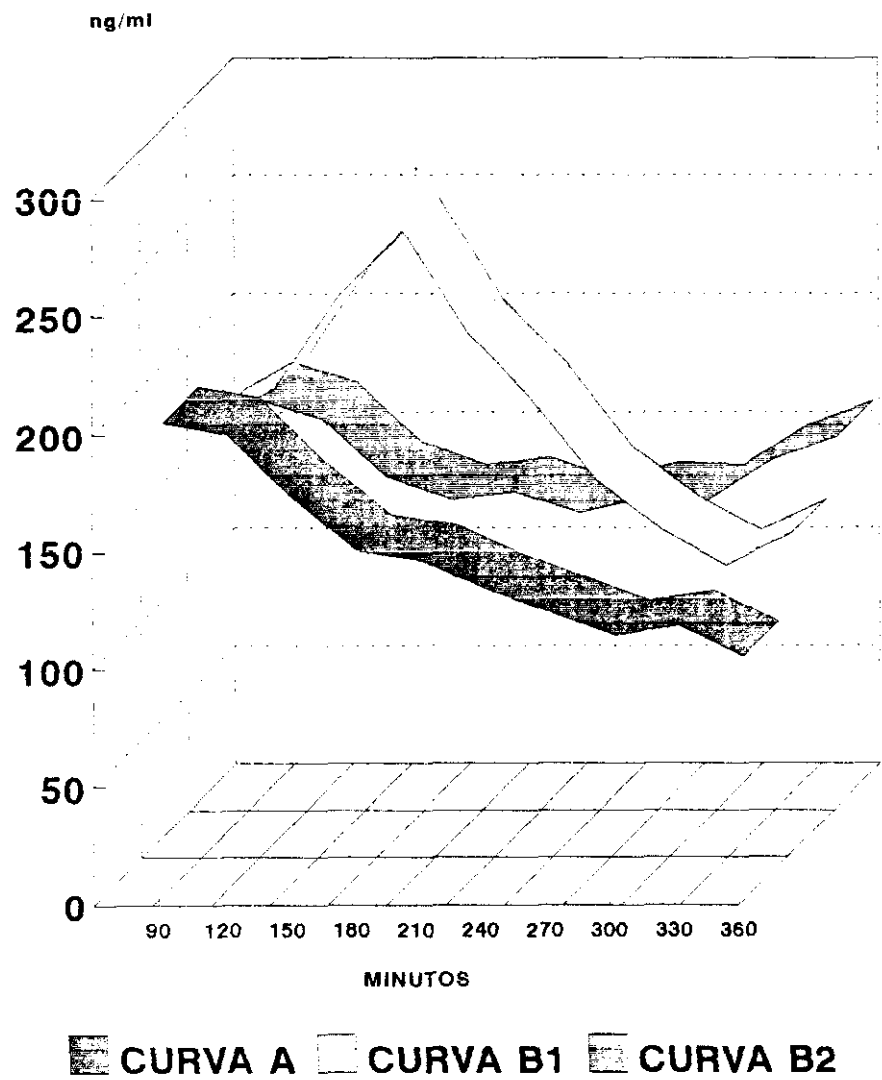
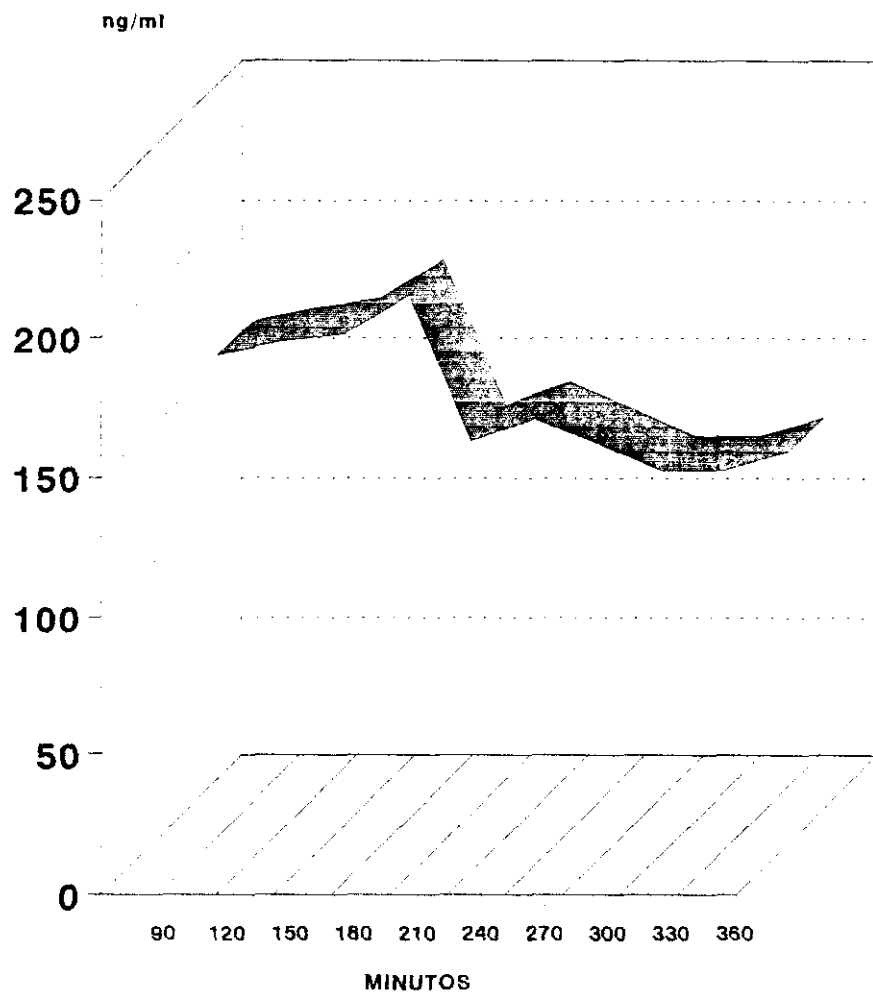


FIGURA 4.3

VALORES MEDIOS DE LA CURVA DE CORTISOL TIPO B



 CURVA B

FIGURA 4.4

BIBLIOGRAFIA

- Adlersbersger M K , Liu K P , Ehrlich Y y Tamir H , 1987:
" A Ca^{++} dependent protein kinasa activity associated with
serotonin binding protein" . J Neurochem 49:1105-1115.
- Aghajanian G K , J S Sprouse P Sheldon y K Rasmussen , 1990:
" Electrophysiology of the Central Serotonin System :
Receptor Subtypes and Transducer Mechanisms " . En
Serotonin . Edits P M Whitaker-Azmitia y S J Peroutka p 93.
- Ahtee L , Bryley M , Raisman R , Lebrech D y Langer S Z ,
1981: " Reduced uptake of serotonin but unchanged binding
of 3H- Imipramine in the platelets from cirrhotic
patients". Life Sci 29 , 2323-2329 .
- Alonso-Fernández F , 1988 : " La depresión y su diagnós-
tico " . Edit Labor Barcelona .
- Anderson I M y Cowen P J , 1986 : " Clomipramine enhances
prolactin and growth hormone responses to l-tryptophan " .
Psychopharmacol 89 , 131-133 .
- Aprison M H , Hington J M y Nagayama H , 1982 : " Testing
a new theory of depression with an animal model :
Neurochem-behav. evidence for postsynaptic serotonergic
receptor involvement " . En New Vistas in depression . Edit
Langer , S Z, Takahashi , R , Segawa , T y Briley M . P
171-178 . New York Pergamon .
- Apter A , Van Praag H M , Plutchik R , Sevy S , Korn M ,
Brown S 1 , 1990 : " Interrelationsships amoong anxiety ,
agression , impulsivity and mood : A serotonergically

linked cluster ? " . Psychiatry Res 32/2 (191-199).

Arango V , Ernsberger P , Marzun P , J S Chen Tierny M Stanley , D J Reis y Mann J , 1990 : " Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims " . Arch gen Psychiatry 47:1038-1047.

Aronoff G R , Bergstrom R F , Pottratz S T , Sloan R S , Wolen R L y Lemberger L , 1984 : "Fluoxetine Kinetics and protein binding in patients with normal and impaired Renal Function " . Clin. Pharmacol. Ther. 36 :138.

Arora R C , Kregel L y Meltzer H Y , 1984 : " Seasonal variations of serotonin uptake in normal controls and depressed patients " . Biol Psychiatry 19:795-804.

Ayuso Gutierrez , 1974 : " Estudio psicopatológico de la agresividad mediante las técnicas proyectivas " . Comunicación a la Real Academia Nacional de Medicina . Tomo XCI de los " Anales". Cuaderno segundo . Madrid .

Ayuso Gutierrez J L et al , 1989 : " Neuroendocrine effects of fluoxetine , a 5-HT reuptake blocker in normal subjects". European Neurosciences Association . Turin .

Asberg M , Bertilsson L , Martensson B et al , 1984 : " CSF monoamine metabolites in melancholia " . Acta Psychiatrica Scandinavica 69 , 201-219.

Asberg et al , 1987 : " On the Psychobiology of depression and suicidal behavior " . En Frontiers in Biochemical and Pharmacological Research in Depression (Ed E Usdin et al).

New York . Raven Press , P 87.

Asnis G M , Weltzer S , Sanderson W C , Kahn R S y Van Praag H M, 1992 : " Functional Interrrelationship of serotonin and Norepinephrine : cortisol response to MCPP and DMI in patients with Panic Disorder , Patients with Depression and Normal Control Subjects " . Psychiatry Research 43 : 65-76 .

Azmitia E C y Segal M , 1978 : " An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat " . J Comp Neurol 179: 641-668 .

Babcock D A , Narver E L , Dement W C y Mitler M M , 1976: " Effects of imipramine , chlorimipramine and fluoxetine on cataplexy in dogs". Pharmacol Biochem Behav 5: 599-602.

Baeza J V , Barabash A , Borrego O , Pablos I , Ayuso J L y J A Cabranes , 1992 : " Respuesta de cortisol al test de fluoxetina y gravedad del cuadro depresivo " . Rev Esp Med Nuclear . Vol. XI. Supl I .

Baldessarini R J , 1984 : " Treatment of depression by altering monoamine metabolism : precursors and metabolic inhibitors " . Psychopharmacol Bull 20 :224-239 .

Barasch J M , Mackey H , Tamir H , Nuñez E A y Gerson M D, 1987: " Induction of neuronal phenotype in a serotonergic endocrine cell derived from the neural crest." 7(9):2874-2883.

Barbaccia M L , Gandoffi O , Chuang D M and Costa E , 1983:

" Modulation of serotonin uptake by a putative endogenous ligand of imipramine recognition sites ". Proceedings of the National Academy of Science , 80 , 5134-5138

Baron M y Levitt M 1980 " Platelet MAO activity : relation to genetic load of schizofrenia " . Psychiatry Res 3:69 .

Baumann P A y Waldmeier P C , 1981 : " Further evidence for negative feedback control of serotonin release in the central nervous system ". Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1981 , 317: 36-42

Bear D M , 1989 : " Hierarchical neural regulation of aggression: some predictable patterns of violence " . En: Brizer D A y Crowner M : Current Approaches to the prediction of violence (Progresss in Psychiatry Series) Washington D C ; American Psychiatric Press . Pg 87-89 .

Besson M J , 1983 : " Sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos centrales " . En Confrontaciones Psiquiátricas nº 19 .(Trad. Rhone-Poulenc).

Birkmayer W y Riederer P , 1975 en J Neural Transmission 37 :95

Blier P y De Montigny , 1985 : " Serotoninerbic but not adrenergic neurons in rat central nervous system adapt to long-term treatment with monoamine oxidase inhibitors " . Neuroscience 16: 949-955 .

Blier P y De Montigny , 1987 : " Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT1A agonist gepirone : Electrophysiological studies in the rat

brain " . Synapse 1 : 470-480 .

Blier P , C De Montigny y Y Chaput , 1988 : " Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy of 5-HT neurotransmission " . Clin Neuropharmacol 11 (Suppl 2): S1-S10 .

Bouhelal R , Smounya L y Bockaert J , 1988 : " 5-HT_{1B} receptors are negatively coupled with adenylate cyclase in rat substantia nigra " . Eur J Pharmacol 151 :189-196 .

Bourgoin S , Oliveras J L , Bruxelles J , Hamon M , Besson J M , 1980 : " Electrical stimulation of the nucleus raphe magnus in the rat . Effects on 5-HT metabolism in the spinal cord " . Brain Res , 194:377-389 .

Brewerton T et al , 1986 : " Blunted prolactin response to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine (m-CPP) in Bulimia " . Paper presented at the 15th Congress of the C I N P San Juan (Puerto Rico) .

Briley M S , Raisman R y Langer S D , 1979 : " Human platelets possesses High-affinity Binding sites for 3H-imipramine " Eur J Pharmacol 58: 347-348 .

Brown C S , Kent T A , Bryant S G , Gevedon R M , Campbell J L , Felthou A R , Barrat E S y Rose R M , 1989 : " Blood platelet uptake of serotonin in episodic aggression " . Psychiat Res Jan Vol 27 (1) P 5-12 .

Brownfield M S , Greathouse J , Lorens S A , Armstrong J , Urban J H y Van de Kar L D , 1988 : " Neuro-pharmacological

characterization of serotonergic stimulation of vasopressin secretion in conscious rats " . Neuroendocrinology 47 : 277-283 .

Bunney W E , Blyn Garland-Bunney , Sarju B Patel , 1986 " Biological markers in depression " . Psicopathology 19; suppl 2 , pp 72-78 .

Buss A R y Poley W , 1977 : " Individual differences : traits and factors " . Gardner Press .

Buss D M y Craik K H , 1984 : " Acts , dispositions and personality " En Progress in Experimental Personality Research " Vol 13 Edit B A Maher y W B Maher . Academic Press pp 248-301.

Bymaster F P y Wong D T , 1977 : " Effect of Lilly 110140, 3- (p-trifluoromethylphenoxy)-N- methyl-3-phenyl-propylamine, on synthesis of 3H-serotonin from 3H-tryptophan in rat brain ". The Pharmacologist , 16 , 244.

Cabranes J A , Ayuso J L , Barabash A , Baeza J V , Borrego O , Arias J A y J del Olmo , 1991 : " Valoración de la función serotoninérgica mediante el test de fluoxetina " I Congreso Hispano-Argentino de Medicina Nuclear . Buenos Aires .

Carlton P L y Manowitz P , 1987 : " Physiological factors as determinants of pathological gambling " . The journal of gambling behavior Vol 3 (4) . Winter 1987 . Human Sciences Press .

Cattell R B , 1989 : " 16PF , Cuestionario factorial de

personalidad (adolescentes y adultos) " . Adaptación española . Manual (9ª edición revisada). TEA Ediciones S A . Madrid .

Charney D S , Henninger G R , Renhard J F , Sternberg D E y Hafstead E M , 1982 : " Effect of intravenous L-tryptophan on prolactin and Growth hormone and mood in Healthy subjects" . Psychopharmacol 77 , 217-222 .

Chan-Palay V et al , 1978 : " Serotonin and substance P coexist in neurons of the rats central nervous system " Proc Natt Acad Sci (USA) , 75:1582-1586 .

Chaput Y , C de Montigny y P Blier , 1986 . " Effects of a selective 5-HT reuptake blocker , citalopram , on the sensitivity of 5-HT -autoreceptors : electrophysiological studies in the rat brain " . Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 333 : 342-348 .

Chouinard G A , 1985 : " A double-blind controlled clinical trial fluoxetine and amitriptyline in the treatment of outpatients with major depressive disorder " . J Clin Psychiatry 46 Sec 2 :32-37 .

Cloninger C R , 1986 : " A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states " . Psychiatr- Dev 4/3 (167-226).

Cloninger C R , 1987 : " A systematic method for clinical description and classification of personality variants " Arch Gen Psychiatry Vol 44 Jun .

Coccaro E F et al , 1986 : " Serotonergic studies in

patients with affective and personality disorders " ACNP Congress . San Juan . Puerto Rico .

Coccaro E F , 1989 : " Central serotonin and impulsive aggression" Br J Psychiatry ; 155 (suppl 8) 52-62 .

Coccaro E F , Siever L , J Klar H M et al , 1989 : " Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggression " . Arch Gen Psychiatry Jul Vol 46 , P 587-99.

Coccaro E F , Siever L J , Kavoussi R y Davis K L , 1989: " Impulsive aggression in personality disorders : evidence for involvement of 5-HT-1 receptors " . Biol Psychiat 25:84A-89A.

Coccaro E F , Joanne L , Astill Szeeley y Malkowicz , 1990: " Serotonin in personality disorder " . Psychiatry Annals 20 :10 October .

Coppen A , 1967 : " The biochemistry of affective disorders" . British Journal of Psychiatry 113 , 1237-1264.

Coopen A y Wood K , 1978 : " Tryptophan and depressive illness " Psychol Med 8, 49-57 .

Coppen A et al , 1972 : " Abnormalities in indolamine in affective disorders " . Arch Gen Psychiat , 26 , 474-478.

Cornelius J R , Soloff P H , Prel J M y Ulrich R F , 1991: " A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderdline patients " . J CLin PSychopharmacol 11/2 (116-120).

Costall B , R J Naylor y M B Tyers , 1988 : " Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonist and antagonists " . Rev Neurosciences 2 : 41-65 .

Cowen P J y Anderson I M , 1986 : " 5-HT Neuroendocrinology: Changes during depressive illness and antidepressant drug treatment " en Biology of depression . Edit Royal College of Psychiatrists . Alden Press . London . P 71-85.

Cowen P J , Parry-Billings M y Newsholme E A , 1989 : " Decreased plasma tryptophan levels in major depression . Journal of Affective disorders 16 , 27-31 .

Curzon G y Knot A , 1974 : " Effects on plasma and brain tryptophan in the rat of drugs and hormones that influence the concentrations of unesterified fatty acid in the plasma" . Br J Pharmac , 1974 , 50:197-204 .

Curzon C , 1974 : " Availability of tryptophan to the brain and some hormonal and drug influence on it " . Adv Biochem Psychopharmacol 10, 263-271 .

Dahlström A y Fuxe K , 1964 : " Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brainstem neurons." Acta Physiol Scand . 62 suppl. 232:1-55.

Davis A , 1984 : " Molecular aspects of the imipramine Receptor". Experientia 40 . Burkhäuser Verlag CH 4010 Basel Switzerland.

Davis D S , 1983 : " Principles of Clinical Pharmacology

II. Drug Biotransformation " . American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics , Proceeding of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics , Washington D C.

Deakin J F W , 1989 : " 5-HT receptors subtypes in depression " en Behavioural Pharmacology of 5-HT . Edit por Behan , Cools y Archer . Lawrence Erlbaum Associates Publishers . New Jersey . P 179-198 .

Delay J y Pichot P , 1974 : " Manual de Psicología " . Toray-Masson . Barcelona .

Delgado P L , D S Charney , L Price , Aghajanian GK , Landis H y Heninger , 1990 : " Serotonin function and the mechanism of antidepressant action " . Arch Gen Psychiatry 47 ; 411-418 .

Demisch K et al , 1985 " Effects of pirlindole on endocrine parameters in healthy men " . En Pichot P ; Berner P , Wolf R y Than (dirs) Psychiatry . The state of the art . Vol 3 219-232, Plenum , Nueva York .

Derkach V , A Suprenant y R A North , 1989 : " 5-HT₃ receptors are membrane ion channels " . Nature 339 : 706-709 .

Doenicke , A , J Brand y V L Perrin , 1988 : " Possible benefit of GR 43175 , a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine " . The Lancet: 1309 .

Dumius A , R Bouhelai , M Sebben, R Cory y J Bockaert ,

1988 : " A nonclassical 5-HT receptor positively coupled with adenylate cyclase in the Central Nervous System ". Mol Pharmacol 34:880-887.

Eaton W W , Marshall F Folstein y McHugh P , 1989 : " The relationship of personality disorders and axis I disorders in the general population " . Biol Psychiatry 25 :84A-89A.

Eisenstein N , Iorio L C y Clody D E , 1982 : " Role of serotonin in the blockade of muricidal behavior by tricyclic antidepressants " . Pharmacol-Biochem-Behav 17/4 (847-849) .

El Mestikawy S , Goetz C , Pasquier A , Glowinski J , Hamon M , 1982 : " Long term local and distal increases in tryptophan hydroxylase activity following intracerebral kainic acid injections in the rat " . Brain Res, 244:319-329.

Ellis L , 1991 : " Monoamine oxidase and criminality : Identifying an apparent biological marker for antisocial behavior " J Res Crime Delinquency 28/2 (227-251) .

Etienne P et al , 1976 : " Inhibition by albumin of tryptophan uptake by rat brain " . Nature , 262, 144-145.

Eysenck H J y S B G Eysenck , 1982 " EPI . Cuestionario de personalidad " 2ª edición de la adaptación española . TEA ediciones . Madrid .

Fargin A , Raymond J R , Lohse M J Kobilka B K , Caron M G y Lefkowitz R J , 1988 . " The genomic clone G-21 wich resembles a beta-adrenergic receptor sequence encodes the

5-HT_{1A} receptor ". Nature 335:358-60

Flament M F , Rapoport J L , Murphy D L , Lake C R y Berg C J , 1987 : " Biological changes during clomipramine treatment of childhood obsessive -compulsive disorder ". Arch Gen Psychiatry 37:1289-1294 .

Ferguson J M 1986 : " Fluoxetine induced weight loss in humans ". En : Advances in the Biosciences, Vol. 60, pp 313-318 .

Fernstrom J D y Wurtman R J , 1971 . " Brain serotonin content : physiological dependance on plasma tryptophan levels " .Science, 173:149-151 .

Fernstrom J D y Wurtman R J , 1971 " Brain serotonin content : increase following ingestion of carbohydrate diet". Science 174: 1023-1026 .

Fernstrom J D y Wurtman R J , 1972 : " Brain serotonin content : physiological regulation by plasma neutral aminoacidas".Science, 178:414-416.

Fernstrom J D , Larin F y Wurtman R J , 1973 : " Correlations between brain tryptophan and plasma neutral amino acid levels following food consumption in rat".Life Science 13:517-524.

Fishbein D H , Lozovsky D y Jaffe J H , 1989 : " Impulsivity , aggression and neuroendocrine responses to serotonergic stimulation in substance abusers " . Biol Psychiatry Vol 25 (8) P 1049-66 .

FPM (Fluoxetine Product Monograph) , 1985 . Datos

registrados por los laboratorios Lilly .

Fozard J R y T M Mobarek Ali , 1978 : " Blockade of neuronal tryptamine receptors by metoclopramide ". Eur J Pharmacol , 49 : 109-112 .

Frances y Widiger T , 1986 : " The classification of personality disorders : an overview of problems and solutions " . APA . Annual Review . Vol 5 , Washington D C .

Frankhuysen A L y Mulder A H , 1980 : " Noradrenaline inhibits depolarization induced 3H-serotonin release from slices of rat hippocampus ". Europ J Pharmacol 63: 179-182

Frazer A , Maayani S y Wolfe B B 1990 " Subtypes of receptors for serotonin ". Annu Rev Pharmacol Toxicol , 30:307-348 .

Freeman C P L y Hampson M , 1987 ." Fluoxetine as a treatment for bulimia nervosa ". Int J Obesity 11 (Suppl 3):171-177 .

Freigner J P y Cohn J B , 1985 : " Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients and major depressive disorder ". J Clin Psychiatry 46(3.S2)20-25 .

Friedl W y Propping P , 1984 : " 3H-Imipramine binding in human platelets: A study in normal twins " . Psychiatry Res 11:279-285.

Fuller R W, Perry K W y Molloy B B , 1974 : " Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain :

studies with 3- (p_ trifluoromethylphenoxy)- N-Methyl-3-phenylpropylamine(lilly 110140)".Life Sciences , 15, 1161-1171.

Fuller R W , Snoddy H D y Molloy B B , 1975 : "Potentiation of the L-5-hydroxytryptophan-induced elevation of plasma corticosterone levels in rats by a specific inhibitor of serotonin uptake". Res Commun Chem Pathol. Pharmacol 10:193-196.

Fuller R W , Rathbun R C y Parli J , 1976 : " Inhibition of drug metabolism by fluoxetine " . Res Commun Chem Pathol Pharmacol 13: 352-356 .

Fuller R W , Snoddy H D y Molloy B B , 1976 : " Pharmacologic evidence for a serotonin neural pathway involved in hypothalamus-pituitary-adrenal function in rats" . Life Sciences , 19, 337-346 .

Fuller R W y Wong D T , 1977 : " Inhibition of serotonin reuptake".Federation Proceedings , 36 , 2154 - 2158.

Fuller R W , Holland D R , Yen T T , Bemis K G y Stam N B, 1979:" Antihypertensive effects of fluoxetine and L-5-hydroxytryptophan in rats " . Life Sci 25: 1237-1242.

Fuller R W y Snoddy H D , 1980 : " Effect of serotonin-releasing drugs on serum corticosterone concentration in rats ". Neuroendocrinology 31:96-100 .

Fuller R W , 1982 : " Functional consequences of inhibiting serotonin uptake with fluoxetine in rats " . En Serotonin in Biological Psychiatry , edit. B. T. Ho et al., Raven

Press, New York.

Fuller R W y Wong D T , 1990 : " Serotonin uptake and its inhibition " . En The Neuropharmacology of Serotonin. Edits Withaker-Azmitia P M and Peroutka S J . pp 69-75 . New York.

Gaddum J H y Picarelli Z P , 1957 : " Two kinds of tryptamine receptor " . Br J Pharmacol , 12 , 323-328.

García Mérita M L , 1989 : " El qué y el como de la evaluación de la personalidad ". En La personalidad . Coordinadores Elena Ibañez y Vicente Pelechano . Edit Alhambra Universidad . Madrid.

Gershon M D , Liu K P , Karpiak S E y Tamir H , 1983 : "Storage of serotonin in vivo as a complex with serotonin binding protein in central and peripheral serotonergic neurons ". J Neurosci 3: 1901-1911 .

Gessa G L , Biggio G , Fadda F , Corsini G U y Tagliamonte A , 1974 : " Serum free tryptophan: control of brain concentrations of tryptophan and of synthesis of 5-HT " . J Neurochem 22:869-870.

Gibbs D M y Vale W , 1983 : " Effect of the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on corticotropin-releasing factor and vasopresin secretion into hypophyseal portal blood " . Brain Research , 280, 176-179.

Golden R N , Hsiao J K , Lane E , Ekstrom D , rogers S , hicks R y Potter W Z , 1990 : " Abnormal neuroendocrine responsivity to acute i/v clomipramine challenge in

depressed patients " . Psychiatry Research , 31 :39-47.

Gonzalez-Heydrich J y Peroutka S J , 1990 : " Serotonin receptor and Reuptake Sites : Pharmacologic Significance": J Clin Psychiatry 51:4 (Suppl) April .

Gordon W y Allport , 1986 : " La personalidad , su configuración y desarrollo ". Edit Herder . Barcelona .

Gorman J M , Liebowitz M R , Fyer A J , Goetz D , Campeas R B , Fyer M R , Davis S O y Klein D F , 1987 : " An open trial of fluoxetine in the tratment of panic attacks ". J Clin Psychopharmacol 7: 329-332 .

Gourlay G K , Cherry D A , Cousins M J , Love B L , Graham J R y McLachlan M O , 1986 : " A controlled study of a serotonin reuptake blocker , zimelidine, in the treatment of chronic pain".Pain 25:35-52.

Graham D y Langer S Z , 1988 : " The neuronal sodium-dependent serotonin transporter : Studies with 3H-imipramine and 3-H paroxetine " . En Neuronal Serotonin .N Osborne and M Hamon Eds. Chichester , England . Pp 367-391.

Graham-Smith D G y Parfitt A G , 1970 : " Tryptophan transport across the synaptosomal membrane ". J Neurochem 17 : 1339-1353.

Green A R , 1987 : " The effects of dietary tryptophan and its peripheal metabolism on brain 5-HT synthesis and function ". En Essays in Neurochemistry and neuropharmacology , Vol III M B H Yondiu , D F Sharman W

Lovenberg J R Lagnado (ED) . John Wiley and Sons.
Manchester.

Green A R y Goodwin G M , 1986 : " Antidepressants and monoamines: actions and interactions " En Biology of Depression . Edit Royal College of Psychiatrists . Alden Press . London . P 175-187.

Gurrera R J , 1990 : " Some biological and behavioral features associated with clinical personality types " J Nerv Ment Dis Vol 178 .P 556-566.

Hallman J , Sakurai E y Orelan L , 1990 : " Blood platelet monoamine oxidase activity , serotonin uptake and release rates in anorexia and bulimia patients and in healthy controls " Acta Psychiatr Scand 81/1 (73-77) .

Hamon M , Bourgoin S , Artaud F y Glowinski J , 1979 : "The role of intraneuronal 5-HT and of tryptophan hydroxylase activation in the control of 5-HT synthesis in rat brain slices incubated in K⁺ enriched medium ". J Neurochem , 33: 1031-1042 .

Hamon M y Glowinski J , 1974 : " Regulation of serotonin synthesis ". Life Science , 15 :1533-1548 .

Hamon M , Golzan H , S El Mestikawy , M B Emerit , Bolaños F y L Ssचेchter , 1990a : " The Central 5-HT_{1A} Receptors: Pharmacological , Biochemical , Functional and Regulatory Properties ". En The Neuropharmacology of Serotonin . Edit P Whitaker-Azmitia y S J Peroutka . New York . P 115-125.

Hamon M , M B Emerit S , El Mestikawy , M C Gallisot y H

Gozlan, 1990b : " Regional differences in the transduction mechanisms of 5-hydroxytryptamine receptors in the mammalian brain ". En Cardiovascular Pharmacology of 5-hydroxytryptamine Prospective Therapeutic Applications ". P R Saxena , D I Wallis , W Wouters & P Bevan , Edit Dordrecht : Kluber Academic Publishers BV , p 41-59.

Handley S L y Miskin R C , 1977 : " The interaction of some kynurenine pathway metabolites with 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine". Psychopharmacology 51:305-309 .

Hartig P R , Hoffman B J , Kaufman M J y F Hirata , 1990: The 5-HT_{1C} receptor . En The Neuropharmacology of serotonin. Edit P Whitaker-Azmitia y S J Peroutka . New York P 149-162.

Harvey J A , Mc Master S E y Fuller R W , 1977 : " Comparison between the neurotoxic and serotonin-depleting effects of various halogenated derivatives of amphetamine in the rat ". Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics , 202 , 581-589 .

Healy D , O'Halloran A , Carney P A y Leonard B E , 1986: " Variations in platelet 5-HT uptake in control and depressed populations ". J Psycychiatr. Res 20 345-354 .

Heninger G R , Charney D S y Sternber D E , 1984 : "Serotonergic function in depression : Prolactin response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects " . Arch Gen Psychiatry 41 , 398-402 .

Heuring R E y Peroutka S J , 1987 : " Characterization of

a novel 3H-5-hydroxytryptamine binding site subtype in bovine brain membranes " . J Neurosci ; 7 ; 894-903 .

Herr B E y Roth R H , 1976 : " The effect of acute raphe lesion on serotonin synthesis and metabolism in the rat forebrain and hippocampus " . Brain Res , 110 :189-193.

Hingtgen J N y Aprison M H , 1975: " Behavioral depression in pigeons following l-tryptophan administration " . Life Sci 16: 1471-1476 .

Holsboer F , Müller O A , Winter K , Doerr H G y Sippell W G , 1983 : " Effect of serotonin uptake by zimelidine on hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity " . Psychopharmacology 80:85-87.

Hornig J S and Wong D T 1976 : " Effects of serotonin uptake inhibitor , lilly 110140 , on transport of serotonin in rat and human blood platelets " . Biochemical Pharmacology , 25, 865-867.

Hoyer D , Pazos A , Probst A et al , 1986 : " Serotonin receptors in the human brain , I : characterization and localization of 5-HT_{1A} recognition sites : apparent absence of 5-HT_{1B} recognition sites . Brain Res 1986 ; 376 : 85-96.

Hoyer D , Schoeffter P , Waeber C y Palacios J , 1990 : " Serotonin 5-HT_{1D} receptors " en Neuropharmacology of serotonin. Edit P Whitaker-Azmitia y S J Perotka . New York 169-179 .

Ibañez E y Pelechano V , 1989 : " Personalidad " : Tratado

de Psicología General J Mayor-J L Pinillos .Tomo 9 Edit Alhambra. Madrid .

Jacobsen F M , Sack D , Wehr T A , Rogers S y Rosenthal N E , 1987 : " Neuroendocrine response to 5-hydroxytryptophan in seasonal affective disorder " . Arch Gen Psychiat Vol 44 .

Jenike M A , 1989 : " Open trial of fluoxetine in obsessive-compulsive disorders " . Am Journal Psychiatry Jul. 146 (7) p 909-11 .

Johansson O , Hökfelt T, Pernov B , Jeffcoate S I, White N, Steinbusch H W M , Verhofstad a A J , Emson P C , Spindel E , 1981." Immunohistochemical support for three putative transmitters in one neuron : coexistence of 5-hydroxytryptamine, substance P and thyrotropin releasing hormone like immunoreactivity in medullary neurons projecting to the spinal cord ". Neuroscience 6 :1857-1881.
Julius D , MacDermott A B , Axel R y Jessell T M , 1988 : "Molecular characterization of a functional cDNA encoding the serotoninlc receptor ". Science 244:1057-62 .

Kahn R S y Westenberg , 1985 : " L5-Hydroxytryptophan in the treatment of anxiety disorders " .Journal Affective Disorders 8:197-200 .

Kahn R S , Westenberg H M G y Jolles J , 1984 : "Zimelidine treatment of obsessive-compulsive disorder ". Acta Psychiatr Scand 69:259-261 .

Kaplan R D y Mann J J , 1982 : " Altered platelet serotonin

uptake kinetics in schizophrenia and depression". Life Sci
Aug 9 Vol :31 (6) p 583-8 .

Kamal L A , Raisman R , Meyer P y Langer S Z , 1984 :
"Reduced Vmax of 3H-serotonin uptake but unchanged 3H-
imipramine binding in the platelets of untreated
hypertensive subjects ". Life Sci 34 : 2083-2088 .

Kanof P D , Coccaro E F , Celeste A J , Siever L J y
Kenneth L D 1987 : " Platelet 3H-Imipramine Binding in
Psychiatric Disorders". Biol Psychiatry 22:278-286.

Karson S y O'Dell J W , 1987 : " 16PF Guía para su uso
clínico ". TEA Ediciones . Madrid 1987 .

Kaye W H , Gwirtsman H E , Brewerton T D , George D T y
Wurtman R J , 1988 : " Bingeing behavior and plasma amino
acids : a possible involvement of brain serotonin in
bulimia nervosa ". Psychiatry Res 23/1 (31-43) .

Kilpatrick C J , 1987 : " Identification and distribution
of 5-HT receptors in rat brain using radioligand binding".
Nature , 330 (6150) 746-748 .

Kishimoto M y Hamma Y , 1976 : " The level and diurnal
rythm of plasma tryptohan and tyrosine in manic-depressive
patients ". Yokohama Med Bull. 27, 89-97 .

Von Knorring L , Almay G L , Häggendal J , Johansson F ,
Oreland L y Wetterber L , 1986 : " Discrimination of
idiopathic pain syndromes from neurogenic pain syndromes
and healthy volunteers by means of clinical rating ,
personality traits monoamine metabolites in CSF , serum

cortisol , platelet MAO and urinary melatonin ". Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 236:131-138.

Knott P J y Curzon G , 1972 : " Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism " . Nature 239:452-454 .

Kobilka B K , Frielle T , Collins S , Yang-Freng T , Kobilka T S et al , 1987 : " An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins " . Nature 329:75-79.

Koenig , J I , Gudelsky , G A y Meltzer H Y , 1987 : " Stimulation of corticosterone and beta-endorphin secretion in the rat by selective 5-HT receptorsubtype activation " Eur J Pharmacol 137:1-8 .

Koyama T y cols , 1986 : " A Biochemical and neuroendocrine study of the serotonergic system in depression " . En New Results in depression research . Hippus H y cols . Berlin. P 169-188 .

Koyama T , Lowy M T y Meltzer H Y , 1987 : " 5-hydroxy-tryptophan-induced cortisol response and CSF 5-HIAA in depressed patients " . Am J. Psychiar 40 , 999-1010 .

Kruesi M J P , Rapoport J L , Hamburger S , Hibbs E , Potter W Z , Lenane M y Brown G L , 1990 : " Cerebrospinal fluid monoamine metabolites , aggression and impulsivity in disruptive behavior disorders of children and adolescents". Arch Gen Psychiatry 47 /5 (419-426) .

Krulich L , 1975 : " The effect of a serotonin uptake inhibitor (Lilly 110140) on the secretion of prolactin

in the rat " .Life Sci, 17 :1141-1144 .

Kuhn C M , Vogel R A , Mailman R B et al , 1981 : " Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on serotonergic control of prolactin secretion and behavior in rats ". Psychopharmacology 73/2 (188-193).

Laakman G et al , 1984 : " Comparison of growth hormone and prolactin stimulation induced by clomipramine and desipramine metabolism " . Psychopharmacology , 82 , 62-67.

Lader M , 1988 : " Eficacia de fluoxetina en comparación con otros fármacos: revisión ". (Trad. de Lilly) British Journal of Psychiatry , 153 (Suppl. 3).

Langer S Z , Raisman R y Briley M S , 1980 : " Stereoselective inhibition of 3H-imipramine binding by antidepressant drugs and their derivatives " . Eur J Pharmacol 64 a 90.

Lapin I P y Oxenkrug G F , 1969 : " Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect " . Lancet i 132-136 .

Lecrubier Y , 1988 . " Serotonin and the capacity of conduct delaying : a Psychobiological model " Psychiatri-psychobiol 3 /spec Iss (95s-100s) .

Lemberger L , Rowe H , Carmichael R , Crabtree R , Horng J S , Bymaster F y Wong D , 1978 : "Fluoxetine , a selective serotonin uptake inhibitor ". Clin. Pharmacol. Ther , 23 : 421.

Lemberger L , Bergstrom R F , Wolen R L , Farid N A , Enas

G G y Aronoff G R , 1985 : " Fluoxetine : Clinical pharmacology and Physiologic Disposition ". J. Clin. Psychiatr. 46 (3, Sec 2): 14-19 .

Leonhardt S , Herrick-Davis K y Titeler M , 1989 : " Detection of a novel serotonin subtype (5-HT 1E) in human brain: Interaction with a GTP-Binding protein ". J Neurochem 53:465-71 .

Lesch K P , Söhnle K , Poten B , Schoellnhammer , Rupprecht R y Schulte H M , 1990 : " Corticotropin and cortisol secretion after central 5-hidroxitriptamine-1A (5-HT1A) receptor activation : effects of 5-HT receptor and beta-adrenoceptor antagonists . Journal of Clinical Endocrinology and Metabolim . Vol 70 . No 3.

Levine L R , Rosenblatt S y Bosomworth J , 1987 : " Use of a serotonin re-uptake inhibitor , fluoxetine , in the treatment of obesity ". Int J Obesity 11 (Supl 3):185-190.

Levitt AJ , Joffe RT y Ennis , 1989 : " The comorbidity of sub-affective disorders and borderline personality disorder" Biol Psychiatry 25 :84A-89A .

Leyzen J E y Pawels , 1990 : " 5-HT2 receptors , roles and regulation ". En the neuropharmacology of serotonin . Edit P Whitaker-Azmitia y S J Peroutka . New York . P 190 .

Lichtenberg P , Shapira B , Gillon D , Kinder S , Cooper T B , Newman M E y B Lerer , 1992 : " Hormone Responses to Fenfluramina and placebo Challenge in Endogenous

Depression". Psychiatry Research , 43 : 137-146 .

Lidberg L , Truck J R , Asberg M , Scalia-Tomba G P y Bertilsson L , 1985 : " Homicide , suicide and CFS 5-HIAA". Acta Psychiatr Scand 71:230-236 .

Lidberg L , Asberg M y Sundquist-Stensman U B , 1984 : "5-hydroxyindoleacetic acid levels in attempted suicides who have killed their children " . Lancet 2:928 .

Limson R , Goldman D , Roy A , Lamparski D , Ravitz B , Adinoff B y Linnoila M , 1991 : " Personality and cerebrospinal fluid metabolites in alcoholics and controls" . Arch Gen Psychiatry 48 /5 (437-441) .

Linnoila M , 1989 : " Monoamines and impulse control ". En Depression , anxiety and aggression . Factors that influence the course . Edit J A Swinkels and W Bligleven .Edit Medical Didactic systems P 167-171 .

Liu K P , Gershon M D y Tamir H , 1985 : " Identification, purification , and characterization of two forms of serotonin binding protein from rat brain ". J Neurochemistry 44:1289-1301.

López-Ibor J J , 1988 : " Implicación de la serotonina en los transtornos psiquiátricos y en la conducta ". (Traduc. de Lilly). British Journal of Psychiatry , 153 (Suppl. 3).

López-Ibor J J , Saiz-Ruiz J y L Moral -Iglesias , 1989 : " Neuroendocrine Challenges in the diagnosis of depressive disorders " British Journal of Psychiatry , 154, 73-76 .

Lubbert H , Hoffman B J , Snutch T P , Van Dyke T Levine

Depression". Psychiatry Research , 43 : 137-146 .

Lidberg L , Truck J R , Asberg M , Scalia-Tomba G P y Bertilsson L , 1985 : " Homicide , suicide and CFS 5-HIAA". Acta Psychiatr Scand 71:230-236 .

Lidberg L , Asberg M y Sundquist-Stensman U B , 1984 : "5-hydroxyindoleacetic acid levels in attempted suicides who have killed their children " . Lancet 2:928 .

Limson R , Goldman D , Roy A , Lamparski D , Ravitz B , Adinoff B y Linnoila M , 1991 : " Personality and cerebrospinal fluid metabolites in alcoholics and controls" . Arch Gen Psychiatry 48 /5 (437-441) .

Linnoila M , 1989 : " Monoamines and impulse control ". En Depression , anxiety and aggression . Factors that influence the course . Edit J A Swinkels and W Bligleven .Edit Medical Didactic systems P 167-171 .

Liu K P , Gershon M D y Tamir H , 1985 : " Identification, purification , and characterization of two forms of serotonin binding protein from rat brain ". J Neurochemistry 44:1289-1301.

López-Ibor J J , 1988 : " Implicación de la serotonina en los transtornos psiquiátricos y en la conducta ". (Traduc. de Lilly). British Journal of Psychiatry , 153 (Suppl. 3).

López-Ibor J J , Saiz-Ruiz J y L Moral -Iglesias , 1989 : " Neuroendocrine Challenges in the diagnosis of depressive disorders " British Journal of Psychiatry , 154, 73-76 .

Lubbert H , Hoffman B J , Snutch T P , Van Dyke T Levine

A J et al , 1987 : " cDNA cloning of a serotonin 5-HT_{1C} receptor by electrophysiological assays of mRNA-injected *Xenopus* oocytes ". *Proc Natl Acad Sci USA* 84 ; 4332-36 .

Maas JW et al 1984 *Am J Psychiatry* 141:1159

McMurray RG , Hardy C J , Roberts S y Forsythe W A , 1989 :
" Neuroendocrine responses of Type A individuals to exercise " *Behav Med* 15/2 (84-92) .

Maes M , M de Ruyter , R Claes , G Bosma y E Suy , 1987 :
" The cortisol responses to 5-hydroxytryptophan , orally, in depressive inpatients " *Journal Affective Disorders* 13 :23-30 .

Maes M , Vandewoude , c Schtte , L Maes y Martin M Blockx P , 1989 : " Sex-linked differences in cortisol , ACTH and prolactin responses to 5-hydroxy-tryptophan in healthy controls and minor and major depressed patients " . *Acta Psychiatr Scand* :80:584-590.

Mallat M y Hammom M , 1982 . " Ca⁺⁺-Guanine nucleotide interactions in brain membranes.I.Modulation of central 5-hydroxytryptamine receptors in the rat " . *J Neurochem.* 38 : 151-161.

Malgrem R , Olsson P , Tornling G y Unge G , 1980 : " The 5-hydroxytryptamine take up mechanism in normal platelets from migraine and asthmatic patients " . *Thromb Res* 18 733-741 .

Mann J J , Marzuk P M , Arango V , Mc Bride P A , Leon A C , Tierny H , 1989 : " Neurochemical studies of violent

and nonviolent suicide " Psychopharmacol-Bull 25/3 (407-413) .

Marazziti D , De Leo D y Conti L , 1989 : " Further evidence supporting the role of the serotonin system in suicidal behavior: a preliminary study of suicide attempters " . Acta Psychiatr Scand 80 /4 (322-324).

Marazziti D , Placidi G F , Cassano G B y Akiskal S H , 1989 : " Lack of specificity of reduced platelet imipramine binding in different psychiatric conditions " .

Psychiatry research 30 :21-29. Marazziti D , Hollander E , Lensi P , Ravagli S y Cassano B, 1992 : " Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive Disorder " . Psychiatry Research 42 :41-51

Markovitz P J , Calabresse J R , Schulz S C , Meltzer , 1991 : " Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders " . Am J Psychiat. 148 (8) 1064-7 .

Markstein R , D Hoyer and G Engel , 1986 : " 5-HT_{1A} receptors mediate stimulation of adenylate-cyclase in rat hippocampus " Naunyn-Schmiederg's Arch Pharmacol 333 : 335-341 .

Marsden C A , 1991 : " The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system " . En Selective Serotonin re-uptake inhibitors . Perspectives in Psychiatry Vol 1 . Edits J P Feighner y W F Boyer . London . P 21-24 .

Masala A , Delitala G , Devilla L , Alagna S y Rovasio P

P , 1979: " Enhancement of insulin-induced prolactin secretion by fluoxetine in man " Journal of clinical endocrinology and metabolism . Vol 49 . Nº3 .

Madsen D y McGuire , 1984 : " Whole blood serotonin and type A behavior pattern " . Rapid communication Psychosom-Med-New York 46/6 (546-548).

Mawe G M , T A Branchek y M D Gershon , 1986 : " Peripheral neural serotonin receptors : Identification and characterization with specific antagonist and agonist " . Proc Nat Acad Sci USA 83:9799-9803 .

Meek J L , Fuxe K y Carlsson A , 1971 : " Blockade of p-chloroamphetamine induced 5-hydroxytryptamine depletion by chlorimipramine , chlorpheniramine and meperidine " . Biochemical Pharmacology , 20 , 707-709 .

Meltzer H Y , B Umberhoman-Wiita , A Robertson , B J Tricou , M T Lowy y R Perline , 1984 : " Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in the major affective disorders and normal controls. I. Enhanced response in depression and mania " . Arch Gen Psychiatry 41:366-374 .

Meltzer H Y y Lowy M T , 1987 : " The serotonin hypothesis of depression " Psychopharmacology : The third generation of Progress . H Y Meltzer Edits , New York . Raven Press. pp 513-526 .

Meltzer H Y , Arora R C , Baber R y Tricou B J , 1987 :
"Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric

patients " . Arch Gen Psychiatry : 1322-1326.

Meltzer H Y , 1990 : " Role of serotonin in depression " en The Neuropharmacology of Serotonin " . Edit P M Whitaker-Azmitia and S J Peroutka . New York . P 487-497.
DeMeo M , McBride A P , Jaw-Sy Chen y Jonhn Mann , 1989 :
" Biol Psychiatry 25 :84A-89A .

Messing R B , Phebus L , Fisher L A y Lytle , L D , 1975.
" Analgesic effect of fluoxetine hydrochloride (Lilly 110140), a specific inhibitor of serotonin uptake " .
Psychopharmacol Commun 1 :511-521 .

Middlemss y Huston , 1990 . " The 5-HT1B receptors " En The Neuropharmacology of serotonin . Edits P Whitaker-Azmitia y S J Peroutka . New York . Pg 133-141.

Mitchell P , Smythe G , Parker G , Wilhelm K , Hickie I , Broday H y Boyce P , 1990 : " Hormonal responses to fenfluramine in depressive subtypes " . British Journal of Psychiatry 157 , 551-557 .

Modai I , Malmgren R , Asberg M and Beving H , 1986 : " Circadian rhythm of serotonin transport in human platelets". Psychopharmacology 88 :493-495 .

Modai I , Apter A , Meltzer M , Tyano S , Walevski A y Jerushalmy Z , 1989 : " Serotonin uptake by platelets of suicidal and aggressive adolescent psychiatric inpatients" Neuropsychobiology 21/1 9-13.

Modlinger R S , Schonmuller J M y Arora S P , 1980 :
"Adrenocorticotropin release by triptophan in man " Journal

Clin Endocrinol Metabolis 50:360-363.

Montgomery S A , 1988 : " Utilidad y riesgos de los inhibidores de la recaptación de 5-HT en el tratamiento de la depresión ". (Traduc.) British Journal of Psychiatry, 153 (Suppl. 3).

Mos J y Olivier B , 1989 : " Ultrasonic vocalizations by rat pups as an animal model for anxiolytic activity: effects of serotonergic drugs ". En Behavioural Pharmacology of 5-HT . Edit P Bevan, A R Cools y T Archer. New Jersey pp 361- 365 .

Moss H B , Yao J K , Panzak G L , 1990 : " Serotonergic responsivity and behavioral dimensions in antisocial personality disorder with substance abuse " . Biol Psychiatry 28 (4) 325-38. Mulligan K A y Törk I , 1988 : " Serotonergic innervation of the cat cerebral cortex " J Comp Neurol 270:86-110 .

Nankai M , Yoshimoto S , Kyoko N y Takahashi R , 1986 : " Platelet 3H-imipramine binding in depressed patients and its circadian variations in healthy controls ". Journal of Affective disorders 11 :207-212 .

Nash J F , Bopp R J, Carmichael R H et al , 1982 : "Determination of fluoxetine and norfluoxetine in plasma by gas chromatography with electroncaptura detection".Clin Chem 28:2100-2102.

Nicholson A N y Pascoe P A , 1988 : " Studies on the modulation of the sleep-wakefulness continuum in man by

fluoxetine , a 5-HT uptake inhibitor ". Neuropharmacology
27:597-602 .

Nicoll R A , 1988 : " The coupling of neurotransmitter
receptors to ion channels in the brain" Science 241 : 545-
551 .

Nurnberger J I , Berreneti W , Simmons-Alling S , Lawrence
D y Brittain , 1990 : " Blunted ACTH y Cortisol response
to afternoon tryptophan infusion in euthymic bipolar
patients " Psychiatry Research Vol 31 , n 1 .

O'keane, V y Dinan T G , 1991 : " Prolactin and cortisol
responses to d-fenfluramine in major depression : evidence
for diminished responsivity of central serotonergic
function " American Journal of Psychiatry , 148 , 1009-
1015.

Oreland L , Wiberg A , Asberg M , Träskman L , Thoren P ,
Bertilsson L y Tybring G , 1981 : " Platelet MAO activity
and monoamine metabolites in cerebrospinal fluid in
depressed patients and in healthy controls " . Psychiatry
Res 4:21-29.

Owen F , Chambers DR , Cooper S J et al , 1986 : "
Serotonergic mechanisms in brain of suicide victims " Brain
Research 362/1 (185-188) .

Palacios J M y M M Dietl , 1988 : " Autoradiographic
studies on 5-HT receptors " . En The serotonin receptors.
Ed Sanders-Bush Edit Clifton , N J : Human Press , PP 89-
138 .

Palacios J M , C Waeber , D Hoyer y G Mengod , 1990 : " Distribution of serotonin receptors " en Serotonin Edits P Whitaker-Azmitia y Peroutka S J. New York p 37 .

Parati E A et al , 1987 : " Neuroendocrine effects of quipazine in man in healthy state or with neurological disorders " . J Neur Transm 47 , 273-297.

Pan J N y Teo K L , 1989 : " Fentanyl stimulates prolactin release through mu opiate receptors , but not the serotonergic system " . Endocrinology Vol , 125 No. 4 .

Parent A , Descarries L y Beaudet A , 1981 : " Organisation of ascending serotonin systems in the adult rat brain . A radioautographic study after intraventricular administration of 3H-5-Hydroxytryptamine " . Neuroscience, 6:115-138.

Parli C J y Hicks J , 1974 : " In vivo demethylation of Lilly 110140 :3-(p-trifluoromethylphenoxy) -N- methyl- 3- phenylpropylamine to an active metabolite . Lilly 10394 . Fed. Proc ,33-560 .

Pastel R H y Fernstrom J D , 1987 : " Short-term effects of fluoxetine and trifluoromethylphenylpiperazine on electroencephalographic sleep in the rat " . Brain Res 436: 92-102 .

Paul S M , Rehavi M , Skolnick P , Ballenger J C y Goodwin F K , 1981 : " Depressed patients have decreased binding of 3H-imipramine to the platelets serotonin transporter " Arch Gen Psychiatry 38 1315-1317 .

Pecknold J C , Suranyi-Cadotte B , Heather Chang B A y Nair N P V , 1988 : " Serotonin uptake in panic disorder and agoraphobia". Neuropsychopharmacology-Vol 1,nº2.

Peroutka S J y Snyder S H , 1979 : " Multiple serotonin receptors:Diferential binding of (3H)5-hidroxitriptamine ,(3H)lysergic acid diethylamide and (3H)spiperidol". Mol Pharmacol 16:687-699.

Peroutka S J y Snyder S H , 1981 : " Two distinct serotonin receptors : regional variations in receptor binding in mamalian brain " Brain Res 208:339-347 .

Pickel V M , Joh T H , Reis D , 1976 : " Monoamine synthesizing enzymes in central dopaminergic , noradrenergic and serotoninergic neurons. Immunocytochemical localization by light and electron microscopy". Journal Histochem . Cytochem 24:792-806.

Peroutka S J , Schmidt A W , Sleight A J y Harrington M A, 1990: " Serotonin Receptor Families in the Central Nervous System : An Overview ". En Serotonin . Edits P Whitaker-Azmitia and Peroutka S . New York , p 105 .

Pfolh B , Black D , Noyes R , Kelley M y Blum N 1990 : "A test of the tridimensional personality theory :Association with diagnosis and platelet imipramine binding in obsessive-compulsive disorder " Biol Psychiatry 28 /1 41-46.

Van Praag H M , 1983 : " Central serotonin metabolism and frecueny of depression " . Psychiatry research Dec Vol 1

(3) P 219-24 .

Van Praag H M , Lemus C y Kahn R , 1986 : " Peripheral hormones : A window on the central monoamines " . Psychopharmacology Bulletin , 22 , 565-570 .

Da Prada M , Cesura A M , Launay J M y Richard J G , 1988: " Platelets as a model for neurons ? Experientia 44: 115-126 .

Price L , Charney D S , Delgado P , Anderson G y Heninger, 1989: " Effects oof desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan " . Arch Gen Psychiatry 46 : 625-631 .

Prichett D B , Bach A W , J Wozny M Taleb O , Dal Toso R et al , 1988: " Structure and functional expression of cloned rat serotonin 5-HT₂ receptor ". EMBO J 7:4135-40 .

Pujol J F , Belin M F , Ganrami H , Aguera M , Calas A , 1981 : "Anatomical evidence for GABA-5-HT interactions in serotoninerbic neurons ". En Advances in experimental medicine and biology , vol 133. Serotonin: current aspects of neurochemistry and function (eds Haber B ,Gabbay S, Issidorides , MR , Alivisatos , SGA) plenum Press , New York and London (1981) , pp 67-79 .

Ramos Brieva J A y M V Irala San José , 1983 : "Miniinventario de rasgos anancásticos de la personalidad (MIRAP) " . Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr , 11 , 3 (219-230) .

Ramos Brieva J A , 1984 : " Capacidad predictiva del mini-

inventario de rasgos anancásticos de la personalidad " .
 Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr. 12 , 2 (135-140) .
 Robert M A y Hirschfeld M D , 1986 : " Personality Disorders " en APA Annual Review Vol 5 . Edit por Frances A J y Hales R H . Washington D C . P 233-254 .
 Roy A , Adinoff B y Linnoila M , 1988 : " Acting out hostility in normal volunteers : negative correlation with levels of 5HIA in cerebrospinal fluid " . Psychiatry Res 24/2 (187-194) .
 Sanderson W C , Wetzer S , Beck A T y Franz Betz , 1992 : " Prevalence of personality disorders in patients with major depression and dysthymia " . Psychiatry Research , 42 : 93-99.
 Di Sciullo A , Bluet-Pajot M T , Mounier F , Oliver C , Schmidt B y Kordon C , 1990 : " Changes in anterior pituitary hormone levels after serotonin 1A receptor stimulation " Endocrinology Vol 127 . No 2 .
 Seisdedos N , 1985 : " 16PF . Monografía técnica " 3ª Edición . Madrid 1985 .
 Siever L R y Klar H , 1986 : " A review of DSM III criteria for the personality disorders " APA Annual Review Vol 5 . Washington D C .
 Stark P y Hardison C D , 1985 : " A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder " . Journal of Clinical Psychiatry , 46 , 53-58 .

Stoff , DM , Pollock L , Vitiello B , Behar D y Bridger W H , 1987 : " Reduction of 3H-Imipramine binding sites on platelets of conduct disordered children " . Neuropsychopharmacology 1/1 (55-62).

Stoff , M D , Friedman E , Pollock L , Vitiello B , Kendall P C y Bridger W H , 1989 : " Elevated platelet MAO is related to impulsivity in disruptive behavior disorders " J Am Acad Child Adolescent Psychiat 28/5 (754-760).

Stoff D M , Pasatiempo A P , Yeung J , Cooper T B , Bridger W H y Rabinovich H , 1992 : " Neuroendocrine Responses to Challenge with dl-Fenfluramine and aggression in disruptive behavior disorders of Children and adolescents " . Psychiatry Research 43: 263-276 .

Stoff D M , Pasatiempo A P , Yeung J , Cooper T B , Bridger W H y Rabinovich H , 1992 : " Test-Retest Reliability of the Prolactin and cortisol responses to d,l-fenfluramine Challenge test in disruptive behavior disorders " . Psychiatry Research 42:65-72.

Rausch J L , Janowsky D S , Risch S C , and Huey L Y , 1985: " Physostigmine effects on serotonin uptake in human blood platelets " . European Journal of Pharmacology , 109, 91 .

Robert M A et al 1986 " Personality Disorders " APA Annual Review. Vol 5 , Washington D C.

Rockman G E , Amit Z , Brown Z W , Bourque C y Ogren S O, 1982. " An investigation of the mechanisms of action of

5-hydroxytryptamine in the suppression of ethanol intake".
Neuropharmacology 21: 341-347 .

Ross S B , Hall H , Renyi A L y Westerlund D , 1981 :
"Effects of zimelidine on serotonergic and noradrenergic
neurons after repeated administration in the rat " .
Psychopharmacol 72:219-225

Roy A , De Jong J y Linnoila M , 1989 : " Cerebrospinal
fluid monoamines and suicidal behavior indepressed patients
. A 5-Year follow-up study " Arch Gen Psyciatry 46 : 609-
12, Jul .

Roy A y Linnoila M , 1988 : " Suicidal behavior , impul-
siveness and serotonin " . Acta Psychiatr . Scand Nov Vol
78 , p 529-35.

Rowan M J y R Anwyl , 1985 : " The effect of prolonged
treatment with tricyclic antidepressants on the actions of
5-hydroxytryptamine in the hippocampal slice of the rat ".
Neuropharmacology 24: 131 - 137

Rowe R , Carmichael R y Lemberger L , 1978 : " The effect
of fluoxetine on warfarin metabolism in the rat and man ".
Life Sci 23: 807-812

Saiz Ruiz J , 1981 : " Personalidad y aminoácidos precur-
sores de las aminas biógenas " . Tesis Doctoral . Cádiz .

Saletu B y Grunberger J , 1985 : " Classification and
determination of Cerebral Bioavailability of Fluoxetine :
Pharmacokinetic , Pharmacologic-EEG and Psychometric Analyses".
J Clin Psy 46 (3, Sec 2):45-52 .

Schemk G K , Giller W, Rauft W et al , 1981 : " Double - blind comparisons of a selective serotonin uptake inhibitor, zimelidine , and placebo on quantified EEG parameters and psychological variables ". Acta Psychiatr Scand 63:S393-S313 .

Schneider L N , Fredrickson E R , Severson J M y Sloane R B 1986 : " 3H-imipramine binding in depressed elderly:relationship to family history and clinical response ". Psychiatry Research 19,257-266 .

Schmidt M J , Fuller R W y Wong T D , 1988 : " Fluoxetina un inhibidor muy selectivo de la captación de serotonina : revisión de los estudios preclínicos ". (Traduc. de Lilly).British Journal of Psychiatry ,153 (Suppl. 3).

Shopsin B Friedman E y Gershon S , 1976 : " Parachloro-phenylalanine reversal of tranylcypromine effect in depressed patients Arch Gen Psychiatry 33:811-822 .

Siever L J , 1984 : " Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls : an evaluation of central serotonergic responsivity in depression " Life Sci , 34 , 1029-1039 .

Sjoerdsma A y Palfreyman M G , 1990 : " History of Serotonin and Serotonin Disorders ". En The Neuropharmacology of Serotonin .Edit Whitaker-Azmitia P y Peroutka S J. New York , pp 1-6.

Slater I H , Rathbun R C y Kattau R , 1979 : " Role of 5-hydroxytryptaminergic and adrenergic mechanism in

antagonism of reserpine-induced hypothermia in mice ".
 Journal of Pharmacy and Pharmacology , 31 , 108-110

Smith S E , Pihl R O Young S N et al , 1987 : " A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal subjects" Psychopharmacology 91 451-457 .

Stanley M y Mann J J , 1983 : " Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims". Lancet, 1 , 214-216.

Stark P , Fuller R W y Wong D T , 1985 : " A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorders". J Clin Psychiatry 46: 53-58

Salahti E , Kangasniemi P y Ross S B , 1979 : " Migraine headache and blood serotonin levels after administration of zimelidine , a selective inhibitor of serotonin uptake". Curr Ther Res 25:299-310.

Tamir H y Gershon M D , 1979 : " Storage of serotonin and serotonin binding protein in synaptic vesicles". J NnNeurochem, 33 : 35-44

Tamir y Gerson , 1990 : " Serotonin-Storing secretory vesicles " En The Neuropharmacology of Serotonin. Edit P M Withaker-Azmitia y Peroutka S J . New York .p 53-61

Theodoru , A E , Katona C L E , Davies S L , Hale A S , Kerry S M , Horn M W , Kelly J S y Paykel E , 1989 : " 3 H-imipramine binding to freshly prepared platelet membranes

in depression " . Psychiatry Research , 29 : 87-103 .

Thoren P , Asberg M , Bertilsson L , Mellström B , Sjöqvist F y Träskman L , 1980 : " Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder : II . Biochemical Aspects". Arch Gen Psychiatry 37. 1289-1294

Tissot R , 1975 : " The common pathophysiology of monoaminergic psychoses . A new hypothesis ". Neuropsychobiology 1, 243-260

Tollefson G D 1989 " Serotonin And Alcohol : interrelationships " Psychopathology Vol 22 Supp 1 P 37-48

Törk I , 1990 : " Anatomy of the serotonergic System ". En The Neuropharmacology of Serotonin . Edit. P M Whitaker-Azmitia y Peroutka S J . New York . Pp 9-30.

Traskman L et al , 1981 : " Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and suicidal behavior " Arch Gen Psychiatry 38 , 631

Tsutsumi M , Mk Skinner y Sanders-Bush , 1989 " Transferrin gene exxpression and synthesis by cultured choroid plexus epithelial cells " . J Biol Chem 264 : 9626-9631

Turner S M , Jacob R G , Beidel D C y Himmelhoch J , 1985: " Fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder ". J Clin Psychopharmacol 5 : 207-212 .

Tyers M B , 1990 : " 5-HT₃ receptors " . En Neuropharmacology of serotonin . Edit P Whitaker-Azmitia y S J Peroutka . New York . P 195-199

Van de Kar L , Urban J H , Richardson K D y Bethea C 1 ,

1985 : " Pharmacological studies on the serotonergic and nonserotonin-mediated stimulation of prolactin and corticosterone secretion by fenfluramine " Neuroendocrinology 41 : 283-288

Van de kar L D , Carnes M , Maslowki R J , Bonadonna A M, Rittenhouse P A , kunimoto K ,Piechowski R A y Bethea C L 1989 : " Neuroendocrine Evidence for denervation Supersensitivity of Serotonin Receptors : Effects of the 5-HT agonist RU 24969 on corticotropin , corticosterone , prolactin and renin secretion ". The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics . Vol 2251 , No.2 .

Van Woert M H , Magnussen D , Rosenbaum y Chung E , 1983: " Fluoxetine in the treatment of intention myoclonus " . Clin Neuropharmacol 6 : 49-54

De Vivo , M y S Maayani , 1986 : " Characterization of the 5-hydroxytryptamine 1A receptor mediated inhibition of forskolon-stimulated adenylate cyclase activity in guinea pig and rat hippocampal membranes" J Pharmacol Exp Ther 238 : 248-253

Virkkunen M y Narvanen S , 1987 : " Plasma insulin , tryptophan ans derotonin levels during the glucose tolerance teset among habitually violent and impulsive offenders " Neuropsychobiology 17/1-2 (19-23)

Virkkunen M , Arto Nuutila , Frederick K , Goodwin , Markku y Linnoila , 1987 : " Cerebrospinal fluid monoamine

metabolite levels in male arsonists " Arch Gen Psychiat Vol 44 , March

Virkkunen MD 1990 : " Serotoninergetic findings in habitual violence and impulsivity . A review " Acta-Neuropsychiatr 2/3 (66-70)

Virkkunen M y linnoila M , 1990 : " Serotonin in early onset , male alcoholics with violent behavior " Ann-Med 22/5 (327-331)

Von Bardeleben U , Steiger A , Gerken A y Holsboer F , 1986: "Pharmacoenocrine and sleep-EEG characteristics of fluoxetine in normal controls " . British Journal of Clinical Practice .Vol 40, number 7. Symposium Supplement 46.

Weizman A , Mark , M , Gil-Ad I , Tyano S y Laron Z , 1988: " Plasma cortisol , prolactin , growth hormone and immunoreactive beta-endorphin response to fenfluramine challenge in depressed patients " . Clinical Neuropharmacology , 11 : 250-256 .

Wetzler S , Kahn RS , Asnis GM , Korn M y Van Praag H M , 1991 : " Serotonin receptor sensitivity and aggression" Psy Res 37 (3) 271-9.

Wernicke J F , Stephen R D , Bruce E D , Zerbe L R , 1987: "Tratamiento de la depresión con dosis fijas de fluoxetina".(Trad. de Lilly). Psychopharmacology Bulletin. Vol 23 Nº 1.

Westenberg H G M , van Praag H M , de Jong J T V M y Thysen

J H H , 1982 : " Postsynaptic serotonergic activity in depressive patients : evaluation of the neuroendocrine strategy " Psychiatry Res 7 : 361-371 .

Willner P , 1989 : " Towards a theory of serotonergic dysfunction in depression " In Behavioural Pharmacology of 5-HT . Edit por Bevan , Cools y Archer . Lawrence Erlbaum Associates Publishers. New Jersey . P 157-167

Wold J S , Joost R , Griffing W J et al , 1976 : "Phospholipid accumulation in rats produced by fluoxetine. Res. Commun. Chem. Pathol Pharmacol 13 : 353-356.

Wong D T , Horng J S y Bymaster , F. P. 1975a : " dl-N-methyl-3(p-methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamine hydrochloride. Lilly 94939 , a potent inhibitor for uptake of norepinefrine into rat brain synaptosomes and heart. Life Sciences, 17 755-760.

Wong D T , Bymaster F P , Horng J S y Molloy B B , 1975b: " A new selective inhibitor for uptake of serotonin into synaptosomes of rat brain: 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine . Journal of Pharmacology , 32, 41-51.

Wong D T , Threlkeld P G , Best K L y Bymaster F P , 1982: " A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain " . Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics , 222 , 61-65.

Wong D T , Bymaster F P , Reid L R y Threlkeld P G , 1983: "Fluoxetine and two other serotonin uptake inhibitors

without affinity for neural receptors". Biochemical Pharmacology ,32, 1287-1293.

Wong D T y Bymaster F P , 1984 : " Molecular pharmacology of fluoxetine , a new antidepressant ". 14th Congress Abstracts , 817 , Collegium Internationale . Neuro-Psychopharmacologicum.

Wong D T , Bymaster F O, Reid L L y Perry K W , 1985 :
" Inhibition of serotonin uptake by optical isomers of fluoxetine". Drug Development Research , 6, 397-403.

Woolf P D y Lee L , 1977 : " Effect of the serotonin precursor , tryptophan , on pituitary hormone secretion ". Journal Clin Endocrinol Metabolism 45 :123-133.

Wurtman J J y Wurtman J R , 1979 : " Drugs that enhance central serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption ". Life Sci 24.895-904 .

Wurtman J J , 1988 : " Carbohydrate -craving , mood changes and obesity " . J Clin Psychiatry Aug Vol 49 suppl P 37-9.

Xiong W-C , Nelson D L : " Characterization of a 5H-5-hydroxytryptamine site in rabbit caudate nucleus that differs from the 5-HT1A , 5-HT1B ,5-HT1C and 5-HT 1D subtypes" . Life Sci in press.

Yates M , Leake A , Candy J M , Fairbairn A F , Mckeith y Ferrier I N , 1990 : " 5-HT2 receptor changes in major depression " Biol Psychiatry 27 :489-496 .

Young S N y Gauthier S , 1981 : " Tryptophan availability and the control of 5-hydroxytryptamine and tryptamine

synthesis in humans CNS." En advances in experimental medicine and biology, vol 133.Plenum Press, New York. London pp.221-230 .

Yuwiller A et al , 1981 : " Short term and repetitive administration of oral tryptophan in normal men . Effects on blood tryptophan , serotonin and kynuremine concentrations ". Arch Gen Psychiatry , 38, 619-626 .

Zuckerman M , 1989 : " Biological markers for the components of the psychopathy (P_impulsive ,unsocialized sensation seeking) dimension of personality " . Biol Psyc 25:139A-140A .

Zerbe Z , 1985 : " Safety of fluoxetine ". British Journal of Clinical Practice. Vol 40 , Number 7 . Symposium Supplement 46